

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

n° _____

THÈSE 173

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Pierre MARTROU

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Octobre 1906, à Limoges (Haute-Vienne)

Contribution à l'étude du Choc Anaphylactique et du Catarrhe Suffocant

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

—
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Pierre MARTROU

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Octobre 1906, à Limoges (Haute-Vienne)

Contribution à l'étude du Choc Anaphylactique et du Catarrhe Suffocant

Président : M. BAUDOUIN, Professeur

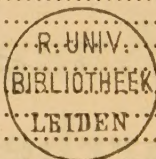
PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robrt DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Assistance médico-sociale	
Professeurs sans chaire	HAZARD
»	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
	SANNIÉ
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgic.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) . . . Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne) . Pathologie médicale.
 Jstin BESANÇON . . . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgic.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgic.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-Rhino-Laryngol.
 HUGUENIN Anat. pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . . . Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathol. expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgic.
 MII J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurol. et Psychiatrie
 MENEGAUX Pathologie chirurgic.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgic.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTALLIS . . . Anat. pathologique.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgic.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathol chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgic.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . . . Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER Pathologie chirurgic.

MM.

LARDENNOIS Pathologie chirurgic.
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Patholog. chirurgicale
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE
 AUBERTIN
 BRULE
 CHABROL
 DONZELOT
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR-VALLERY-
 RADOT
 SEZARY

Clinique médicale.

MM.

BASSET
 CADENAT
 GATELLIER
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 METZGER
 BROCC
 ECALLE

Clinique Chirurgicale.

Clinique obstétricale.

V^{te} — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554629_0067

A M. LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Hôpital de Limoges

M. le Professeur THOUVENET
M. le Docteur DESCAZALS
M. le Docteur DURAND

Hôpitaux de Paris

Externat

1929. M. le Professeur Agrégé DESMAREST
1930. M. le Docteur RIST
1931. M. le Professeur Agrégé MOREAU
1932-33. M. le Docteur GUILLEMOT
1933-34. M. le Professeur Agrégé ÉCALLE

Internat

1934. M. le Professeur Agrégé ÉCALLE
1935. M. le Docteur HENRI JANET
1936. M. le Professeur Agrégé MOREAU
M. le Docteur JEAN CÉLICE
1937. M. le Docteur P. BRODIN
1938. M. le Professeur Agrégé J. CATHALA

INTRODUCTION

On dirait que l'isthme noir du gosier est le seuil de nécessités capricieuses et du mystère organisé. Là cesse la volonté et l'empire de la connaissance certaine.

P. VALÉRY. (L'âme et la danse).

L'étude de l'anaphylaxie expérimentale présente actuellement un double intérêt.

Elle reste le préliminaire indispensable à la compréhension et à la connaissance des maladies par hypersensibilité.

Elle est aussi un excellent moyen pour étudier, dans des conditions précises, en dehors de tout facteur toxico-infectieux, les réactions pathologiques générales ou locales du système neuro-végétatif.

Dans la partie expérimentale de ce travail, nous avons recherché si des notions récemment acquises en matière de physiologie du système autonome, on pouvait tirer des enseignements sur le mécanisme du choc anaphylactique. Nous avons donc étudié les rapports qui peuvent exister entre le choc et les deux hormones vaso-dilatatrices actuellement connues : l'histamine et l'acétylcholine. Cette partie de notre travail a été réalisée dans le laboratoire de notre maître le professeur Besredka à l'Institut Pasteur.

Dans la partie clinique, nous nous sommes demandé, avec notre maître Jean Cathala, si on ne pouvait pas considérer le catarrhe suffocant comme une réaction neuro-végétative et si son apparition ne relevait pas d'une anaphylaxie microbienne.

Bien souvent, nos maîtres P. Brodin et Jean Cathala ont souligné devant nous la ressemblance des lésions du

choc anaphylactique avec celles du catarrhe suffocant et plus généralement avec celles des syndromes malins.

Au dernier Congrès de Pédiatrie, dans un remarquable rapport, Marquezy et Mlle Ladet viennent de présenter une large synthèse des aspects anatomiques du syndrome malin. Leur apparition est commandée par l'atteinte du système neuro-végétatif réagissant de la même façon à des agents pathogènes différents. Cette synthèse a été possible grâce aux beaux travaux de Reilly. On ne peut rien ajouter actuellement à la description faite au Congrès de Pédiatrie.

Mais nous pensons que dès maintenant, on peut entreprendre une analyse minutieuse de points convenablement choisis. Nous ne doutons pas qu'un pareil travail conduise à des idées fécondes, à des faits de nature à faire pénétrer plus avant la connaissance des maladies et même la physiologie du système autonome. Nous croyons qu'au cours des infections il sera possible de construire une sémiologie clinique dénonçant la prédominance de l'atteinte neuro-végétative dans ses différentes variétés. Ces données cliniques nous renseigneront sur le mécanisme de la réaction et seront la source d'utiles indications de pronostic et de traitement.

C'est à ce travail d'analyse que nous apportons notre contribution. A dessein nous nous sommes bornés à l'étude du catarrhe suffocant. Au cours de notre travail expérimental, une notion s'est imposée à nous, qui prime toutes les autres : l'extrême sensibilité du système neuro-végétatif.

Cette notion oblige à la plus rigoureuse prudence dans l'interprétation des résultats expérimentaux.

En clinique, il faut toujours se demander si la réaction neuro-végétative n'est pas un épiphénomène, si elle n'est pas secondaire à l'atteinte d'un autre organe. Pour bruyantes qu'en soient les manifestations cliniques, visibles les lésions étalées à profusion, ce serait une erreur de leur faire jouer constamment le rôle principal. Ces lésions se produisent, en général, en un temps très court : 24-48 heures au plus ; cette rapidité de constitution peut servir dans une certaine mesure à les situer par rapport

à des dégénérescences parenchymateuses constituées plus lentement et qui ont permis la flambée vaso-motrice. Ces dégénérescences n'ont pas besoin d'être massives. On sait maintenant que des troubles fonctionnels très sérieux et durables n'offrent pas de modifications cellulaires à l'histologie la plus fine. On ne saurait donc, de l'absence ou de la discrétion des lésions anatomiques, tirer une conclusion ferme sur le rôle d'organes tels que le foie ou les surrénales à la physiologie si complexe. Même si on admet que ces dégénérescences parenchymateuses peuvent être d'origine nerveuse (P. Mauriac-Brocard), il n'en reste pas moins qu'il leur a fallu plus de temps pour apparaître qu'aux lésions œdémateuses et congestives dont elles ont pu commander la production.

Ces distinctions qui pourront sembler excessives et arbitraires, nous paraissent avoir un intérêt pratique. S'il est permis d'espérer qu'on pourra, au moyen d'un traitement physio-pathologique, modifier la réaction isolée du système autonome, le succès sera des plus aléatoires lorsqu'elle survient sur un organisme dont les cellules nobles ont déjà souffert.

Ces différentes considérations nous ont fait nous limiter au Catarrhe suffocant, manifestation d'allure suraiguë et dans la majorité des cas primitive.

Voici le plan suivi :

Première Partie. — Rappel bref des signes cliniques du choc, des modifications sanguines, des lésions et constatations physiologiques, faites sur les différents organes et appareils. Ce rappel conduit à distinguer deux ordres de manifestations.

Les unes, les plus importantes, dépendent d'une réaction brutale du système neuro-végétatif, elles justifient le nom d'anaphylaxie ; les autres, au deuxième plan, sont véritablement des réactions d'immunité.

Deuxième Partie. — La réaction neuro-végétative est confrontée aux notions récemment acquises sur la physiologie du système autonome, et on examine successivement le rôle de l'acétylcholine et de l'histamine dans le choc

anaphylactique. Cette analyse conduit à des constatations intéressantes qui permettent un essai de reconstitution du choc anaphylactique.

Troisième Partie. — Applications cliniques et thérapeutiques :

1° Le catarrhe suffocant est déterminé par une réaction neuro-végétative qui peut être de nature anaphylactique ;

2° Réflexions sur la désensibilisation spécifique, la pratique de la sérothérapie et des chocs thérapeutiques tirées de notre travail expérimental.

Ce travail a été possible grâce à la généreuse hospitalité de l'Institut Pasteur, que nous n'oublierons pas.

Nous y avons trouvé les conseils et les directives éminemment autorisés de M. le Professeur Besredka. Nous lui exprimons ici notre reconnaissance et notre attachement.

Nous ne saurions oublier que si ce travail a quelque valeur, il la doit tout entière à l'enseignement, à l'exemple de nos maîtres dans les hôpitaux. Nous les assurons ici de notre affection indéfectible et reconnaissante.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉ ET TECHNIQUE

Le choc anaphylactique est le témoin d'une sensibilisation de l'organisme à une protéine étrangère ou à plusieurs protéines du même groupe.

Caractères de la sensibilisation.

La sensibilisation n'est pas seulement le fait des protéines, elle a pu être obtenue avec un nombre important d'espèces chimiques diverses (sels minéraux, composés organiques). Selon Besredka, ces différents produits se combineraient à des protéines de l'organisme pour former des composés sensibilisants. Les recherches qui ont suivi les beaux travaux de Landsteiner sur les antigènes de synthèse justifient cette manière de voir. Il est possible de préparer « in vitro » des azo-protéines, des gluco-protéines qui sont antigéniques. La spécificité des réactions de leurs anticorps et de l'anaphylaxie qu'elles provoquent dépend du radical chimique combiné à la protéine.

Dans une remarquable revue critique, Wells a essayé de définir les caractères des protéines sensibilisantes. Il a remarqué que le pouvoir sensibilisant dépendait de l'état physique. Ce sont les sols protéiques qui sensibilisent. Les protéines sensibilisantes sont faites d'un nombre élevé d'amino-acides. Parmi ceux-ci, les acides aminés à noyaux aromatiques sont nécessaires (Etude de la non-activité de la gélatine). Certains amino-acides ne sensibilisent pas (Etude des histones et des protamines.) Les sols protéiques

sensibilisent à cause de leur résorption rapide. Les protéines à l'état solide sont dégradées et protéolysées avant d'avoir pu réagir avec les cellules de l'organisme.

Ces règles n'ont rien d'absolu. Il est possible d'obtenir la sensibilisation avec des corps microbiens. Chez l'homme, la sensibilisation au pollen reste le type même de la réaction anaphylactique spontanée. Notons qu'il est très difficile de sensibiliser aux pollens le lapin et le cobaye. (Pasteur-Vallery-Radot, Alexander.)

La sensibilisation dépend donc, dans une large mesure d'affinités que nous ne pouvons que constater sans les expliquer. Tous les animaux ne sont pas susceptibles d'être sensibilisés. Le singe, le rat, se montrent très souvent réfractaires aux antigènes communément employés. La sensibilisation du cobaye et du chien s'obtient avec des doses de protéine bien différentes de celles employées chez le lapin.

La durée d'incubation nécessaire pour que la sensibilisation apparaisse est d'autant plus longue que la dose employée est plus forte mais il y a de nombreuses variations. Cette durée varie avec chaque protéine, varie avec la voie d'introduction de la protéine. *Elle n'est cependant jamais inférieure à cinq à sept jours.*

La durée de la sensibilisation peut varier dans de larges mesures, persistant toute la vie chez le cobaye, elle s'efface chez le lapin au bout de 60 jours environ. (Arthus, Vallery-Radot.)

Lors de l'injection déchaînante, on provoque les manifestations anaphylactiques, toujours les mêmes chez un même animal, quelle que soit la protéine employée. Ces symptômes varient cependant suivant les espèces.

Toutes les sensibilisations ne s'extériorisent pas, beaucoup restent latentes.

C'est à dessein que nous avons cité ces variations. Elles invitent à la prudence dans l'édification des théories explicatives. Plus de quarante cas après la découverte de Richet et Portier, nous ne savons presque rien sur le mécanisme de la sensibilisation. Dans son livre sur le choc anaphylactique, notre maître Besredka a écrit : « Il ne serait

pas exagéré de dire que le problème de l'anaphylaxie présente encore aujourd'hui les mêmes inconnues que l'on avait rencontrées il y a vingt-cinq ans environ. »

Une notion essentielle et constante a été mise en évidence pour la première fois par A. Besredka, en 1907. Il faut, pour que l'anaphylaxie se produise, *un contact brusque* de la protéine sensibilisante avec les tissus de l'organisme. Si ce contact n'est pas brusque il ne se produit pas d'accident. Ce fait suggère que la protéine agit à la manière d'un excitant physique. De cette considération et de l'étude des colloïdes de l'organisme, sont nées les théories physiques de l'anaphylaxie. (Widal, Lumière, Kopaczewsky.) Cette nécessité de brusquerie de contact et de pénétration dans la circulation explique que l'anaphylaxie spontanée soit peu fréquente en clinique. Les effets obtenus dépendent de la dose qui passe brusquement dans la circulation. C'est une constatation régulière au laboratoire; il est beaucoup plus rare d'observer en clinique, en dehors des injections médicamenteuses, cette influence de la dose.

Voici une observation d'intolérance au lait, due à l'obligeance du Dr. R. Clément, qui montre cet effet: B. Arlette présente une intolérance au lait, l'alimentation au lait est impossible et des tentatives répétées ont conduit l'enfant en état de cachexie. On supprime le lait de l'alimentation. L'enfant recouvre la santé. Après quelques mois, un nouvel essai d'introduction du lait à raison d'une goutte le premier jour, en augmentant d'une goutte par jour, donne, *au vingt-deuxième jour*, de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée. Après quelques semaines, le lait sec est essayé dans les mêmes conditions et détermine des accidents *au trente-sixième jour*.

Ainsi la brusquerie d'introduction de la protéine dans l'organisme et la dose pénétrant en une fois commandent la gravité des accidents. Il semble que la protéine sensibilisante soit devenue un véritable poison.

Voies d'introduction.

La voie sous-cutanée nécessite, pour donner des accidents, des doses assez importantes d'antigène. Cependant,

chez certains sujets, il a pu suffire de doses infimes, mais la piqure de vaisseau est toujours possible.

La voie intra-péritonéale est plus active et nécessite des doses moins fortes. Par cette voie, on peut obtenir des chocs mortels qui sont caractérisés par leur évolution prolongée. La voie intra-veineuse est la plus sévère de toutes. Un dixième à 2 dixièmes de cc. de sérum de cheval, parfois $1/50^e$ suffisent par cette voie, à tuer des cobayes de 3 à 500 grs. Ce résultat s'obtient avec une très grande régularité. Chez des animaux neufs, plusieurs centimètres cubes peuvent être injectés sans déterminer d'accident.

Notre maître Besredka a préconisé la voie intra-cranienne. Elle est moins sévère que la voie intra-veineuse. On peut injecter $1/4$ de cc. chez le cobaye neuf, sans produire d'accidents importants. Cette voie est particulièrement utile pour différencier les chocs pseudo-anaphylactiques du véritable choc anaphylactique. Les premiers ne sont pas réalisables par cette voie. Cette même épreuve permet de montrer que les différentes anaphylatoxines ne sont pas actives et que le choc produit, lorsqu'elles sont injectées par voie intra-cardiaque, n'a rien de commun avec l'anaphylaxie.

La voie intra-cardiaque est très commode, mais elle expose à des chocs, surtout si la quantité de liquide injecté est grande, et les résultats risquent d'être faussés. On a pu observer des chocs anaphylactiques à la suite d'injection intra-rachidienne, d'absorption digestive ou par voie aérienne. Quelle que soit la voie employée, on retrouve toujours, en comparant les doses nécessaires pour produire les mêmes accidents, la nécessité d'une pénétration brusque dans la circulation sanguine.

Récemment, au mode d'introduction classique, Reilly et ses collaborateurs ont adjoint la voie para-nerveuse. Ils injectent le produit actif au contact de gros troncs sympathiques et obtiennent ainsi des lésions à distance. Ce procédé expérimental a permis à Reilly de très intéressantes études sur le mécanisme et la pathogénie des maladies infectieuses. Un de ses collaborateurs, Friedmann, a utilisé

cette technique pour l'étude des manifestations allergiques.

En injectant au contact du splanchnique et en particulier du splanchnique gauche, quelques gouttes d'antigène, on peut obtenir la mort de l'animal après un choc prolongé. L'examen anatomique montre, dans le territoire du splanchnique, et parfois à distance, des lésions congestives hémorragiques, des infarctus, qui peuvent aller jusqu'à la nécrose.

Ces expériences établissent que toutes les lésions qu'on était habitué à considérer comme dues à l'action locale des agents pathogènes peuvent se produire par voie réflexe, en dehors de toute agression toxique ou infectieuses « in situ ». D'autre part, comme il est souvent observé en clinique, les lésions obtenues sont en disproportion manifeste avec l'agression réalisée. C'est là, à notre sens, la nouveauté et l'originalité des recherches de Reilly. En variant les produits utilisés, en excitant le splanchnique au moyen d'un courant faradique, ou en pratiquant une striction avec un fil de lin, on obtient les mêmes résultats. Ces lésions ne sont donc pas spécifiques de l'agent utilisé. Friedmann les a obtenues avec différents sérums sur des animaux neufs. La similitude anatomique constatée entre ces lésions et celles de l'anaphylaxie, en particulier du phénomène d'Arthus, apporte une preuve de plus que le système vaso-moteur joue un rôle de premier plan dans les manifestations allergiques. On ne saurait aller plus loin et considérer les nécroses et infarctus obtenus par ces procédés comme des phénomènes d'Arthus ou Schwartzmann. Ce serait méconnaître un certain nombre de facteurs qui sont importants. Les résultats obtenus par Reilly ont été confirmés par Marquezy et Kourilsky.

Voici les nôtres :

Quinze cobayes neufs furent d'abord opérés. Après laparotomie médiane, l'intestin tout entier est extériorisé. On relève l'estomac avec précaution, de façon à ne pas traumatiser la rate, qui est très friable. L'aide relève en haut le lobe gauche du foie et abaisse en bas le rein. Le splanchnique apparaît alors, mince cordon blanc oblique, sur la masse des muscles para-vertébraux. Aucune inter-

vention ne fut pratiquée sur le nerf ainsi découvert, chez ce premier lot de cobayes. De ces cobayes, trois moururent rapidement en 24-36 heures. Deux ne présentaient pas de lésions bien nettes; le troisième, femelle gravide, mourut avec des lésions congestives du tube digestif, un infarctus utéro-placentaire et une péricardite hémorragique.

Cinq cobayes neufs reçurent du sérum de cheval chauffé à 56° au contact du splanchnique gauche, à la dose de 2/10° de cc. environ. Cette dose est absolument inoffensive chez le cobaye, quelle que soit la voie employée. Tous survécurent. C'était là un résultat en désaccord avec ceux de Friedmann, qui, dans les mêmes conditions, obtint avec une grande fréquence la mort de l'animal. Nous en cherchâmes la raison et constatâmes que Friedmann avait utilisé du sérum de lapin et d'homme. Ces sérums sont toxiques, même à assez petite dose, chez le cobaye neuf. Si c'était là la cause de nos résultats négatifs, nous devions obtenir des lésions chez les cobayes sensibilisés au sérum de cheval, la sensibilisation multipliant la toxicité infime de ce sérum. (Protéotoxies d'Arthus.) C'est ce qui se produisit, en effet. Sur quatre cobayes ainsi opérés, deux moururent en 24 heures, avec des ecchymoses de la paroi postérieure de l'estomac, des lésions congestives de l'intestin, du foie et des reins et chez l'un un hématome de la paroi antérieure de l'abdomen.

Nous ne saurions assimiler complètement ces lésions à celles observées au cours du choc anaphylactique. Elles ne nécessitent pas, pour se produire, une sensibilisation préalable; elles ne sont pas spécifiques comme les lésions anaphylactiques.

Tinel les explique en invoquant la vaso-dilatation antidiromique, produite dans le territoire du splanchnique par l'*excitation violente* que subit le tronc du nerf. Or, Reilly insiste sur les doses infimes de toxique employées, le peu d'intensité des excitations réalisées (injection de sérum physiologique au contact du nerf). Le mécanisme invoqué par Tinel ne saurait donc jouer. Comment expliquer les

lésions observées : La lecture des protocoles expérimentaux montre qu'elles siègent toujours là où ont porté les traumatismes opératoires les plus importants. Face postérieure de l'estomac, surrénale et reins gauches, lobe gauche du foie, intestin). Au niveau de tous ces organes, les tractions sur les pédicules, les pressions ont réalisé sur leurs nerfs sensitifs la sorte d'excitation nécessaire, suivant Bayliss, pour que se produise la vaso-dilatation antidromique dans le territoire de nerfs sensitifs non sectionnés. La vaso-dilatation antidromique s'obtient en effet (Langley, Bayliss) en excitant le bout périphérique des nerfs sensitifs ou des racines postérieures sectionnées. S'ils ne sont pas sectionnés, en les tirillant, les pinçant. Ces conditions d'obtention rendent douteuses l'existence de la vaso-dilatation antidromique à l'état physiologique. Cette vaso-dilatation capillaire et artériolaire est intense, et limitée d'une façon élective au territoire du nerf excité. Ces lésions en dehors de la gravidité ne se produisent pas chez les animaux témoins. Si elles s'observent après dépôt au contact du splanchnique de quantités infimes de toxiques, c'est par suite d'une inhibition passagère du nerf. Sa fonction la plus importante, la vaso-constriction, a ses effets suspendus, et cette inhibition est suffisante pour que se développent à distance, dans le territoire du nerf, des lésions dues à une vaso-dilatation *non corrigée*. On conçoit l'importance de ces données en pathologie humaine. Il suffira qu'une telle inhibition d'un mécanisme régulateur se produise sans lésions proprement dites de fibres nerveuses, pour qu'une congestion infectieuse située dans le territoire de ces nerfs s'exagère et rende possible le passage de germes et de toxines dans la circulation.

Si l'explication que nous donnons des lésions obtenues par l'inhibition du splanchnique est exacte, une anesthésie même légère, supprimant l'excitation sensitive, doit empêcher la production des lésions. Quatre cobayes sensibilisés reçoivent du sérum de cheval au contact du splanchnique, sous anesthésie légère à l'éther; tous survivent *sans aucun accident*, alors que, dans le lot précédent, deux cobayes sur quatre étaient morts.

Sort de la protéine injectée.

Le sort de la protéine injectée n'est pas réglé par une simple digestion protéolytique. Friedberger, utilisant la réaction des précipitines, avait constaté que la sensibilisation commence lorsqu'il ne reste plus dans l'organisme que 40% de la protéine injectée. Cette disparition partielle n'est pas réalisée avant le cinquième jour (résultats confirmés par Fénissevy et Freund).

Manwaring sensibilise des chiens, puis recherche dans leur sang, les jours suivants, la protéine injectée. Pour cela, il utilise deux procédés : les transfusions massives, la réaction des précipitines.

Il pratique des transfusions massives à des chiens neufs préalablement saignés, avec le sang de chiens sensibilisés. Il éprouve ensuite les chiens transfusés. Il constate que la protéine persiste, dans le sang du premier lot, à doses encore suffisantes pour sensibiliser les chiens transfusés six jours après la sensibilisation de chiens donneurs. Ces données sont en accord avec les résultats obtenus dans les mêmes conditions de sensibilisation au moyen de la réaction des précipitines. En résumé, le taux de la protéine reste assez élevé jusque vers le sixième jour chez le chien. Sa disparition est encore plus lente chez le cobaye.

Manwaring a fait en outre une constatation très intéressante avec la réaction des précipitines. Il a vu que dans les quarante-huit heures qui suivent la sensibilisation on retrouve plus de protéines qu'on en a injecté. Il faut donc qu'il y ait eu « polymérisation » et cette polymérisation peut multiplier par 100 ou 200 la quantité de protéines injectées. Elle détermine une augmentation considérable de la capacité de réaction de l'antigène. On sait, depuis les travaux de Duclaux, de Lœb, de Lumière, que ces actions de surface jouent un rôle extrêmement important dans les milieux colloïdaux. Bien que la dose sensibilisante soit minime, elle peut réagir avec la plupart des cellules de l'organisme; les recherches de Manwaring ont été confirmées par Déan et Calsworthy par Coca.

Fait remarquable, sur lequel nous reviendrons, chez l'animal sensibilisé, il ne faut plus que 15 à 18 heures pour

la disparition totale d'une quantité de protéines qui persistait 5 ou 6 jours chez l'animal neuf. (Manwaring.)

Technique.

Pour nos recherches, nous avons utilisé le cobaye. Il est 400 fois plus sensible que le lapin, suivant Richet. La parfaite régularité de sa réponse à l'injection déchaînante permet de tenir compte de résultats obtenus sur des petites séries d'animaux. Il n'en est pas de même du lapin, qui se montre peu sensible dans un quart des cas environ. (Pasteur-Vallery-Radot.) Nos animaux étaient sensibilisés avec 1/100° de cc. de sérum de cheval chauffé à 56° injecté sous la peau. Ils pouvaient être utilisés au quinzième jour. L'injection déchaînante était pratiquée dans les veines des pattes, à la dose de 2/10°, 1/10°, 1/40° de cc. suivant la grosseur de l'animal. Nous avons obtenu ainsi des chocs rapidement mortels.

L'examen anatomique de tous les animaux morts était fait systématiquement. Nous avons acquis ainsi une connaissance assez précise des lésions du choc chez le cobaye. Ces lésions sont, au dire de Croizat, de Garypuy, d'une grande indignence histologique, et Richet déclare que leur étude ne saurait être d'un grand secours pour résoudre le problème de l'anaphylaxie.

Nous pensons que ces affirmations sont excessives. En comparant les lésions ainsi obtenues à celles réalisées au cours des chocs histaminique et cholinique, nous verrons qu'elles apparaissent comme les témoins très fidèles de certaines excitations nerveuses. En tenant compte des lésions obtenues au cours des chocs suraigus, on est assuré d'éliminer les lésions secondaires à une asphyxie prolongée ou au pouvoir toxique propre de l'antigène. Au contraire, la méthode des injections répétées habituellement employée, propice à de belles préparations histologiques, expose à observer, à côté des lésions du choc proprement dit, des lésions dues à la cachexie de l'animal et des images en rapport avec la résorption de foyers hémorragiques et congestifs, séquelles des chocs précédents.

CHAPITRE II

RAPPEL DES SIGNES CLINIQUES ET DES MODIFICATIONS SANGUINES DU CHOC ANAPHYLACTIQUE

Nous décrirons successivement les signes cliniques observés chez les animaux de laboratoire et l'homme, puis les modifications sanguines.

Chez le chien. — Richet distingue deux formes d'anaphylaxie aiguë : la forme légère et la forme grave.

Dans la forme légère, les symptômes sont : le prurit, l'accélération des mouvements respiratoires, avec abaissement de la pression artérielle, une fréquence augmentée des mouvements du cœur, avec diarrhée et tenesme rectal.

Dans la forme grave, il note la disparition du prurit. Les premiers symptômes, quasi-immédiats, sont les vomissements. Ces vomissements sont spumeux, parfois féca-loïdes, quelquefois, dans les cas très graves, mêlés à du sang.

En même temps, l'animal présente de la diarrhée souvent sanguinolente, les hémorragies intestinales peuvent être assez abondantes pour entraîner la mort par anémie aiguë, alors que le choc proprement dit s'est atténué.

Les signes nerveux peuvent être tels que l'animal se trouve, aussitôt après l'injection, plongé dans la prostration et l'insensibilité, et présente des convulsions, des manifestations oculaires.

La respiration est très accélérée, dyspnéique. La pression artérielle est très basse. Le cœur bat très vite et très faiblement, mais la mort rapide est très rare chez le chien.

Richet insiste sur la chute primitive, intense, prolongée

gée de la tension artérielle qui, dès 1902, lui est apparue comme le critère du choc, et qu'il attribue à la vaso-dilatation abdominale extrême observée chez le chien.

Chez le lapin. — Arthus a analysé l'anaphylaxie aiguë dans une série de travaux publiés dans son beau livre. Les manifestations du choc sont pour lui : l'abaissement de la tension artérielle, suffisante pour entraîner la mort chez le lapin; l'accélération et la difficulté des mouvements respiratoires; les évacuations alvines, dues à des contractions intestinales et vésicales intenses.

Pasteur-Vallery-Radot, dans une parfaite et récente mise au point de l'anaphylaxie chez le lapin, insiste sur l'abaissement de la tension artérielle précoce, profonde, durable, qui lui paraît être le véritable critère du choc anaphylactique.

Chez le cobaye. — Les manifestations de l'anaphylaxie sérique ont été décrites par T. Smith et étudiées par Biedl et Kraus. Voici la description, parfaitement exacte qu'en donne notre maître Besredka :

« A peine l'aiguille de la seringue est-elle retirée de la veine, que l'on voit le cobaye commencer à s'agiter. Une-deux minutes après, il se met à frotter son nez avec insistance, comme s'il était en proie à une vive démangeaison. Tout à coup, il commence à tourner en décrivant un cercle qui se rétrécit de plus en plus; des soubresauts violents secouent tout son corps, puis rapidement les convulsions deviennent plus espacées. Des phénomènes paralytiques font place à l'excitation, les sphincters vésical et anal se relâchent, la respiration dyspnéique d'abord se ralentit, et, après une phase d'apnée, elle s'arrête complètement. Les phénomènes que nous venons de décrire se succèdent rapidement; la mort survient en général dans l'espace de 5 à 10 minutes. »

Pfeiffer et Mitta ajoutent à ces signes l'hypothermie; Biedl et Kraus insistent sur la baisse de la tension artérielle, constatée chez le cobaye comme chez le lapin et chez le chien. Pasteur-Valery-Radot a également retrouvé cette hypotension — néanmoins, le choc du cobaye est re-

marquable par la prédominance des signes respiratoires.

Chez l'homme. — Les grands chocs anaphylactiques sont rares, et la plupart des observations publiées ont été faites au cours de la sérothérapie. (Revue de ces observations in R. Clément, Weissenbach et G. Dreyfus, Croizat.) Dans toutes ces observations, on retrouve les mêmes éléments que chez l'animal : la dyspnée intense, le collapsus cardio-vasculaire, la prostration, l'angoisse extrême. On note la possibilité d'érythème, d'urticaire, instantanés et intenses, d'œdème de la glotte, de diarrhée profuse.

On a pu observer la mort subite.

MODIFICATIONS SANGUINES OBSERVÉES AU COURS DU CHOC

L'étude du sang au cours du choc a passionné les chercheurs. On espérait y découvrir le secret de l'anaphylaxie. Le résultat n'a pas répondu à l'attente. Cependant, un certain nombre de modifications sanguines, réunies sous le nom de crise hémoclasique par Widal, ont pu être considérées comme pathognomoniques de l'anaphylaxie. C'est ainsi que la leucopénie associée à l'hypotension artérielle a pu être proposée comme le véritable critère biologique des manifestations anaphylactiques spontanées.

Modifications physiques. — Le volume du sang serait diminué (Simonds) avec une augmentation de la concentration sanguine. Ces modifications seraient dues à l'asphyxie. (Drinker et Went.)

On note encore un abaissement de la tension superficielle qui ne dépasserait pas pour certains les variations physiologiques, et qui, pour d'autres, a une grosse importance. (Lumière, Kopaczewski et Zunz.) La viscosité du sang est augmentée. Le point de coagulation est abaissé. (Segale.)

Le pH s'élève puis baisse (Zunz, Homes, de Waele.) Il y a une baisse de la réserve alcaline, d'où, au total, acidose légère. (Egyston, Zunz et La Barre, L. Blum.)

La vitesse de sédimentation est réduite à 0 au cours du choc ; elle est ralentie par la suite. (Wittowker.)

Dans l'ensemble, ces modifications physiques sont peu marquées. Certaines n'excèdent pas les variations physiologiques; d'autres sont à peine supérieures aux marges d'erreurs des techniques.

Cependant, beaucoup d'auteurs ont pensé que le changement physique de l'équilibre colloïdal du sang expliquait les accidents observés.

Ils ont recherché au photomètre une opacification, témoin de ce changement colloïdal. Ces recherches sont restées négatives. (Widal, Pasteur-Vallery-Radot.)

D'autres (Richet, Friedberger, Lumière, etc.), mélangeant le sérum de l'animal sensibilisé à la protéine, ont obtenu un précipité. Le précipité ou le liquide surnageant, on a pu déterminer des chocs chez l'animal neuf. Ces chocs anaphylactoïdes ne sont pas constants, et il semble qu'on puisse les expliquer aujourd'hui par la présence d'anticorps Forsmann dans le sérum. Ces anticorps déterminent des chocs lorsqu'on les injecte dans la circulation d'animaux dont les tissus contiennent de l'antigène Forsmann.

Modifications chimiques.

Tous les corps présents dans le sang ont été étudiés au cours du choc anaphylactique.

Les protéines du sérum sont diminuées, et cette diminution explique l'abaissement de l'indice réfractométrique. (Widal, Abrami et Joltrain, Lumière, Charles Richet, Brodin St-Girons.) Cette hypoprotéïnémie se fait surtout aux dépens de la sérine (Grigaut, Desbuquois), d'où, dans certains cas, inversion du rapport sérine-globuline.

On note encore un abaissement du taux de la cholestérine et des acides gras. (Zunz et Labarre, Achard et Feuillé). Il y a un abaissement du chlore plasmatique, avec augmentation du chlore globulaire. Une diminution des phosphates. Pour Blum et Labarre, ces dernières modifications seraient en rapport avec l'acidose.

On a aussi dosé le calcium, qui serait plutôt abaissé (Blum et Wittovker), le potassium qui est peu modifié.

Plus intéressante et plus importante est l'*hyperglycémie*. Cette hyperglycémie toujours marquée serait précédée d'abord d'une courte phase d'hypoglycémie (Zunz et Labarre.) Elle a été décrite par Anderson et Insbull, Achard et Feuillé, Kumigawa.) Simonds et Brandès l'ont trouvée particulièrement intense dans les veines sus-hépatiques. Cette hyperglycémie est indépendante de l'asphyxie, de la sécrétion d'adrénaline; elle semble en rapport avec une excitation nerveuse, déterminant à la fois : vaso-dilatation abdominale, et libération de glycogène au niveau du foie. (Doyon, Bremner et Léclerc.) En même temps que cette hyperglycémie (Laffont, Vihène), on note un abaissement du sucre protéidique (Labarre, Chaowitch), qui expliquerait pour une part cette hyperglycémie.

Non moins importante que l'hyperglycémie, apparaît l'*augmentation de l'azote total*, qui porte aussi bien sur l'azote uréique que sur l'azote résiduel. (Hisanobu.)

Cette augmentation, qui va du simple au double, n'est pas explicable par la destruction de la protéine injectée en quantité souvent très minime. Avec les résultats obtenus par Vaughan et Wheeler « in vitro », elle est un des arguments essentiels de la théorie protéolytique du choc anaphylactique. (Jobling et Petersen, Hashimoto, Maignon.)

Dans cette théorie, les poisons azotés libérés par cette protéolyse intense suffiraient à expliquer l'intoxication de l'animal.

Modifications cellulaires.

Au cours du choc anaphylactique, on note une hyperglobulie. Cette hyperglobulie serait explicable, pour Dale et Dudley, par l'augmentation de la concentration du sang. Pour Lumière et Schiff, on constaterait, au contraire, de l'hypoglobulie, résultat obtenu également par Heidenhain, Ch. Richet, et qui serait en rapport avec une dilution du sang.

On constate également une diminution des plaquettes (Pratt, Achard et Aynaud). Cette disparition des plaquettes serait due à une rétention dans le foie (Pesci), pour d'au-

tres à une destruction (Lowith et Wright.) Cette diminution des plaquettes est très importante pour certains auteurs (Pesci, Berhing, Zeller); elle expliquerait le choc par la formation de minimes embolies à la périphérie. (In Pelczi et Skeleczar.) Roskam considère ce phénomène comme secondaire. Ce serait un simple accollement en rapport avec l'opsonisation du corps étranger.

Richet a mis en évidence la baisse des leucocytes. Cette leucopénie a été retrouvée par tous les auteurs. Plus ou moins intense, elle s'accompagne d'une disparition des polynucléaires, d'où inversion de la formule leucocytaire. Cette inversion de la formule leucocytaire serait spécifique du choc anaphylactique. (Brodin et Ch. Richet fils.) On sait quelle importance a eu la leucopénie pour Widal.

A cette leucopénie, succède une leucocytose qui peut persister très longtemps (Richet). La disparition de polynucléaires a été attribuée à leur arrêt dans la circulation périphérique, par Bield et Kraus, à leur arrêt dans le poumon par Koskowsky. Lumière explique par des phénomènes mécaniques la rétention inégale des polynucléaires et des lymphocytes. La leucopénie n'est plus considérée aujourd'hui comme spéciale à l'anaphylaxie. Camus et Pagniez, Tinel, Garrelon et Santenoise ont montré qu'elle pouvait s'observer après toute excitation parasymphatique entraînant de la vaso-dilatation, quelle que soit la nature de l'excitation.

Modifications d'ordre fermentaire.

La principale de ces modifications est l'incoagulabilité du sang. Elle a été décrite par Richet, Bield et Kraus, par Arthus, et retrouvée par Widal. Simple retard de la coagulation chez certains animaux, elle peut aller jusqu'à une incoagulabilité persistant plusieurs heures ou même plusieurs jours chez d'autres.

Aucune des modifications chimiques du sang ne l'expliquant, on a cherché si le choc anaphylactique ne libérerait pas une antithrombine. Ce fait a été reconnu exact par Arthus, Doyon, étudiant le sang de peptone. Cette antithrombine serait en rapport avec la présence de certaines

nucléoprotéines dans le sang. (Brodin et Richet.) La libération de cette antithrombine se fait principalement au niveau du foie, mais elle s'observe aussi chez l'animal porteur d'une fistule d'Eck. (Doyon.) Elle est donc libérée dans les autres tissus. Sa libération par action nerveuse est possible (excitation du nerf de Cyon par Dewaele). Parallèlement, on observe une baisse du pouvoir antitryptique du sang, qui est constante et toujours nette, elle va de pair avec l'augmentation de l'azote total que nous avons signalée plus haut.

A côté de ces modifications fermentaires, signalons que le taux des anti-corps spécifiques (précipitines), qui n'est pas très élevé chez l'animal sensibilisé, s'abaisse au cours du choc. Cette diminution ou même disparition des anti-corps ne suffit évidemment pas à expliquer les accidents. (Opic, Weill.) On note également une disparition de l'alexine; il est permis de penser que anti-corps et alexine ont participé à la destruction de l'antigène et des résidus protéiniques présents dans le sang.

La plupart des modifications sanguines dépend de la vaso-dilatation généralisée; celle-ci est d'origine nerveuse, elle s'accompagne d'une exagération de la perméabilité capillaire, qui a pour conséquence les rétentions et extravasations cellulaires et aussi l'œdème.

Quelques-unes des manifestations sanguines semblent en rapport avec un processus d'immunité, telle l'activité fermentaire qui se produit pendant et après le choc. *Les témoins en sont la baisse du pouvoir antitryptique et l'augmentation de l'azote total.* Nous verrons plus loin comment on peut concilier cette réaction d'immunité avec la réaction anaphylactique proprement dite.

CHAPITRE III

MANIFESTATIONS PULMONAIRES AU COURS DU CHOC ET LEUR MÉCANISME

Lésions du poumon.

Gay et Southard constatent l'emphysème aigu, qu'ils attribuent à la contracture des muscles inspireurs. Auer et Lewis insistent sur la distension du poumon et prouvent que cet emphysème suraigu, déterminant de multiples ruptures alvéolaires, est dû à un spasme des muscles bronchiques.

Bield et Kraus décrivent le même emphysème dû aux spasmes bronchiques et le trouvent semblable à celui réalisé par l'injection de broncho-constricteurs (muscarine et pilocarpine). Cette contracture bronchique se manifeste par la réduction du calibre des bronches et le plissement de la muqueuse.

Grossmann admet que ce spasme résulte d'une excitation vagale et d'une action locale de la protéine sur le muscle bronchique. De Waele explique la vaso-dilatation capillaire par des coagulations pariétales dues à la présence des plaquettes. Cette vaso-dilatation déterminerait la congestion pulmonaire à la suite du collapsus cardio-vasculaire.

Schlecht et Scwentre ont constaté dans le poumon de l'éosinophile, que Weinberg et Séguin disent normales chez le cobaye.

Lumière insiste sur le polymorphisme des lésions. Utilisant des doses para-mortelles, il a obtenu des chocs prolongés et n'a pas observé l'emphysème suraigu décrit par Auer et Lewis. Par contre, il a vu des foyers de conges-

tion, des taches hémorragiques; il a constamment observé de l'atélectasie et parfois même de véritables processus pneumoniques.

(Mais la pneumonie latente est fréquente l'hiver chez le cobaye.)

Knepper et Waler décrivent la thrombose hyaline au niveau des vaisseaux pulmonaires du lapin, lésion retrouvée par Garipuy. Arloing et Langeron décrivent la dilatation des capillaires et distinguent les zones emphysémateuses et des zones d'atélectasie.

Croizat décrit les lésions en deux zones : l'une sous-pleurale, où on note congestion des capillaires, avec un épaississement des septa et des lésions intersticielles entre les alvéoles, et une zone para-bronchique, où se trouvent réalisés des aspects d'atélectasie.

Vaubel, Carlinfanti et Scalfi insistent sur l'œdème alvéolaire et la thrombose hyaline des vaisseaux.

Nous-mêmes avons étudié les poumons de cobayes morts en choc suraigu et en choc prolongé. Les poumons de choc suraigu sont les poumons d'emphysème total avec ruptures alvéolaires ; sous la plèvre, on note de minimes réactions congestives; autour des bronches, on note l'épaississement des septa avec dilatations capillaires, turgescences cellulaires qui, en certains points, déterminent de l'atélectasie. Les bronches ont leur lumière rétrécie par le plissement de la muqueuse. Les veines sont dilatées et gorgées de sang. Dans le choc prolongé, aux lésions d'emphysème aigu s'ajoutent des foyers congestifs sous-pleuraux, avec exsudation albumineuse dans les alvéoles et desquamation cellulaire. Dans le parenchyme, au voisinage des bronches, on note de l'atélectasie importante par épaississement des septa, des foyers congestifs parfois de micro-infarctus. En somme, trois lésions : l'emphysème aigu, l'atélectasie, les foyers congestifs et hémorragiques.

Chez l'homme, dans diverses observations citées par Croizat, on retrouve, en faisant la part de la maladie antérieure qui avait justifié l'injection d'antigène, la même distension pulmonaire avec emphysème suraigu et les mêmes lésions congestives hémorragiques œdémateuses.

Nous avons vu, en étudiant les lésions anatomiques,

que la plupart des auteurs avaient prouvé qu'elles étaient dues au spasme bronchique et à l'excitation du vague. Une preuve complémentaire est donnée par l'action de l'atropine et de l'adrénaline, qui empêchent ou guérissent le choc.

Cette broncho-constriction est le phénomène dominant chez le cobaye, mais chez le lapin, où la broncho-constriction est minime, la réaction prédominante est celle des vaisseaux pulmonaires. (Drinkier et Went, Brofenbrenner. Avrilla et Coca.) Elle a été analysée par Knepper, qui montre qu'elle est due à un spasme réflexe et à la thrombose hyaline des endothéliums. Parallèlement à ces modifications artérielles, se produisent une dilatation capillaire et une dilatation veineuse dues à l'asphyxie.

Signalons que le spasme bronchique a été récemment objectivé chez le cobaye au cours du choc, au moyen de radiographies faites après lipiodol. (Williamson.)

Manwaring, dans ses expériences de perfusion, a montré qu'au cours du choc du poumon isolé de cobaye se produisait une hypersécrétion bronchique et une réaction œdémateuse des alvéoles. Sherwood et Stoland n'ont pas retrouvé ces résultats chez le chien, mais chez cet animal l'organe de choc est le foie.

En résumé, le poumon est le siège d'intenses réactions bronchiques et vasculaires, spasmodiques et exsudatives. Elles peuvent être observées en dehors de toute connexion avec les centres nerveux.

CHAPITRE IV

MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES AU COURS DU CHOC

Les manifestations cardio-vasculaires au cours du choc sont très importantes. L'hypotension artérielle est le signe majeur du choc.

Cœur. — Les examens anatomiques du cœur, pratiqués par Gay et Southard, Rosenau et Anderson, Tcharnovsky, Auer, Apitz, ne sont pas concordants. Certains parlent de petites hémorragies, d'autres insistent sur la dilatation du cœur droit, l'hyperhémie généralisée, une tuméfaction de l'endothélium des coronaires retrouvée par Garypuy.

Au point de vue fonctionnel, les recherches déjà anciennes d'Auer, de Robinson, de Césaris-Demel, de Launoy, ont été précisées récemment par Rijlant. Césaris, Demel et Launoy, opérant sur le cœur du lapin, constatent suivant les doses une action dépressive ou excitante ; Demour confirme leurs recherches. Ces travaux ont été repris par Rijland, sur le cœur isolé et l'oreille gauche isolée par la méthode des chocs d'induction. Il a constaté, sur des cœurs sensibilisés, des modifications de l'automatisme cardiaque. Schultz, Auer et Robinson ont étudié l'électrocardiogramme; ils ont constaté, après injection déchaînant, une accélération du rythme avec extrasystoles, et chez certains animaux un bloc partiel ou total, mais éphémère.

Vaisseaux. — Dès le début des recherches sur l'anaphylaxie, la vaso-dilatation généralisée a paru à tous les chercheurs suffisante pour expliquer l'hypotension artérielle intense et même pas mort par anémie des centres.

Cette vaso-dilatation est inégale, elle se fait surtout sur les capillaires, dont la perméabilité est très augmentée; elle se fait sur les veines qui sont en outre distendues par la stase sanguine de l'asphyxie et du collapsus cardiaque. Elle est moindre sur les artères et récemment Pasteur-Vallery-Radot a constaté chez le lapin, par l'artériographie, une constriction artérielle que nous avons vue se produire dans le poumon. Cette constriction artérielle relève de deux mécanismes : l'un passif, rétention sanguine dans le réseau capillaro-veineux; l'autre actif, la libération de substances histaminiques au cours du choc.

La vaso-dilatation du choc est surtout marquée dans le territoire du splanchnique. Nous avons étudié un certain nombre de cobayes à ce point de vue. La vaso-dilatation abdominale est très spéciale au cours de l'anaphylaxie; elle est différente de celle observée au cours de l'asphyxie par striction trachéale. Les artères sont peu dilatées et leur volume réduit contraste avec celui des veines qui sont turgescentes. Sur les parois de l'intestin on note une dilatation artériolaire intense: le fin réseau des artérioles se détache sur la teinte rouge-foncée ecchymotique même de la paroi des viscères creux. Au cours de l'asphyxie, on note une turgescence veineuse et une dilatation artérielle à peu près égales; il n'y a pas de teinte ecchymotique des parois intestinales. Nous verrons plus loin que la vaso-dilatation anaphylactique, qui n'est pas seulement due à l'asphyxie, peut être expliquée au niveau des capillaires par la libération de substances histaminiques, au niveau des artérioles et des veines, par la libération d'acétylcholine. L'asphyxie exagère cette vaso-dilatation. Le collapsus cardiaque et la sécrétion de substances histaminiques l'effacent au niveau des artères.

CHAPITRE V

MANIFESTATION DU CHOC AU NIVEAU DU FOIE, DE L'INTESTIN, DES REINS

Foie. — Les lésions du foie au cours de l'anaphylaxie aiguë sont minimales. Croizat décrit une chondriolyse péri-portale. Vaubel insiste sur la réaction conjonctive et les altérations des cellules de Kupfer. Apitz trouve une réaction myéloïde après des chocs prolongés. Garipuy n'a pas obtenu de lésions cellulaires importantes après un choc unique.

Macroscopiquement, le foie nous est apparu congestif; il présente des plages d'un rouge vif et des plages plus sombres de congestion passive. A l'examen histologique, il y a un certain degré de congestion veineuse, les cellules hépatiques sont mal colorées, les travées sont souvent séparées les unes des autres par une sorte d'exsudation, œdémateuse. Plus intéressantes sont les constatations physiopathologiques.

C'est chez le chien que le foie a été le plus étudié. Tous les auteurs sont d'accord pour noter l'énorme tumescence du foie, dont le volume peut varier du simple au double. Non seulement cette augmentation de volume est due à une stase sanguine, mais encore à l'œdème qui apparaît à Manwaring comme le fait principal.

Pour expliquer ces altérations hépatiques, les uns font jouer un spasme des veines sus-hépatiques qui seraient entourées chez le chien d'un véritable sphincter lisse (Simonds et Brandès, Mautner et Pick); d'autres, avec Manwaring, montrent que l'oblitération des veines sus-hépatiques est incapable de réaliser des troubles semblables à ceux du choc anaphylactique. De même, la ligature de la veine porte ne donne pas une congestion intestinale analogue à celle observée au cours du choc. Le foie est nécessaire chez le chien pour que le choc se produise; le choc

ne se produit pas chez les animaux déshépatés ou porteurs d'une fistule d'Eck. (Manwaring, Weill.) Enfin, comme nous le verrons plus loin, Manwaring a montré la libération par le foie du chien, au cours du choc, d'une substance semblable à l'histamine. Dragstedt et ses collaborateurs confirment ces recherches, identifient l'histamine. L'action locale de cette base aminée serait suffisante pour expliquer l'état du foie chez le chien.

Rappelons aussi qu'il se produit une glycogénolyse massive, au cours du choc, suffisante pour expliquer les modifications de colorabilité des cellules.

Intestins. — Au niveau de l'intestin, on peut voir tous les degrés de la congestion. On peut noter des suffusions hémorragiques diffuses, ou encore, chez le chien en particulier, des hémorragies intestinales qui peuvent être très abondantes. Ce sont là des faits qui ont été parfaitement observés par les anciens auteurs et dont l'étude a été reprise par Manwaring. Il ne semble pas que chez le chien la congestion hépatique soit suffisante pour retentir mécaniquement d'une manière aussi profonde sur l'estomac et l'intestin. On a aussi invoqué une action nerveuse locale. Cette action nerveuse explique en même temps l'exagération du périlstatisme intestinal et les troubles sphinctériens observés durant le choc. L'intestin a pu être utilisé « *in vitro* », pour déceler une sensibilisation.

Reins. — Les lésions observées au niveau du rein ont été différemment décrites. Lumière a insisté sur les hémorragies inter-tubulaires au niveau des tubes droits, qui lui paraissaient être le signe même de l'anaphylaxie au niveau du rein. Croizat, Vaubel, n'ont pas retrouvé ces lésions, de même Garipuy. Au niveau du rein, nous avons constaté des exsudations intertubulaires, un aspect trouble des cellules des tubes contournés. Les glomérules nous ont paru intacts.

Quelques auteurs ont constaté, au cours de chocs prolongés chez le lapin et chez le chien, une anurie passagère, explicable par le collapsus cardio-vasculaire, puis, lors de la reprise de la diurèse, de l'albuminurie et parfois une hématurie.

Système réticulo-endothélial au cours du choc.

Les constatations anatomiques sont nulles pour l'anaphylaxie aiguë. Seules les injections répétées d'albuminoïdes ont pu déterminer, dans la rate et le foie, d'intenses réactions du conjonctif hystiocytaire, des tissus myéloïdes et lymphoïdes.

Par contre, les constatations physio-pathologiques sont plus nombreuses. Moldovan et Zolog ont vu que le blocage du système réticulo-endothélial par l'encre de Chine empêchait le choc anaphylactique, et ils en ont conclu que le système réticulo-endothélial sécrétait une réticuline dont la rencontre avec l'antigène, déterminait le choc. Nombre d'auteurs n'ont pas retrouvé une telle action et insistent sur la difficulté qu'il y a à tirer des conclusions des épreuves de blocage. (Solomonica, Manwaring, Mills et Dragstedt, Forssman et Skoog.) Pétersen et Lewinson ont étudié plus spécialement le rôle du système réticulo-endothélial du foie. Ils ont constaté que l'action protectrice d'un blocage pouvait s'expliquer par la suppression fonctionnelle ou, au contraire, l'excitation fonctionnelle des cellules hystiocytaires suivant la quantité d'encre de Chine utilisée.

Glandes endocrines. — Les altérations anatomiques des glandes endocrines au cours du choc n'ont pas été décrites.

Thyroïde. — Kepinoff, Lazenberg ont constaté que l'anaphylaxie ne se produisait pas chez les animaux éthyroïdés. Houssaye et Cisneros ont vu que le choc était moins violent chez les animaux sans corps thyroïde. Arloing et Langeron ont vu que l'injection d'extrait thyroïdien favorisait le choc. Appelmanns a nié purement et simplement les expériences de Kepinoff. Celui-ci, méconnaissant le rôle de la sécrétion thyroïdienne normale sur le tonus vago-sympathique, a avancé que le corps thyroïde sécrétait un principe anaphylactisant.

Surrénales. — Kepinoff, Parker, Tournade et Chabrol ont constaté que la surrénalectomie accroît la sensibilité à

l'anaphylaxie, et Parker a pu sensibiliser des rats réfractaires après les avoir surrénalectomisés. Houssayr et Molinelli, Tournade et Chabrol ont montré une sécrétion d'adrénaline au cours du choc anaphylactique. Cette sécrétion est secondaire et d'origine centrale. Smith a montré qu'elle jouait un rôle partiel dans l'hyperglycémie observée au cours du choc.

Enfin, Arloing et Langeron ont indiqué que les extraits hypophysaires désalbuminés favorisaient la production du choc anaphylactique.

D'autres auteurs n'ont pas trouvé d'action sur le choc aux extraits parathyroïdiens.

CHAPITRE VI

RÉSULTATS ACQUIS PAR L'ÉTUDE ANATOMIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIQUE DU SYSTÈME NERVEUX

Dès le début des recherches sur l'anaphylaxie, la plupart des auteurs furent d'accord pour incriminer une sidération du système nerveux. (Richet.) Depuis les recherches de Claude Bernard, de Vulpian, on savait que des sections, des excitations au niveau des centres nerveux pouvaient déterminer une vaso-dilatation généralisée et des troubles respiratoires. Il est établi aujourd'hui qu'il existe, au niveau du bulbe, et aussi dans le plancher du troisième ventricule, des centres vaso-moteurs et respiratoires. Au cours de traumatismes encéphalo-médullaires, d'infections, de tumeurs du névraxe, on a pu observer des manifestations pulmonaires et digestives commandées par un trouble vaso-moteur d'origine nerveuse. Tous ces faits bien connus ne nous arrêterons pas plus longtemps.

Dans une série de travaux, Tinel, Garrelon et Sante-noise, Arloing et Langeron ont précisé que la réaction nerveuse du choc était le fait du système neuro-végétatif. Ils ont montré que la sensibilité à l'anaphylaxie était directement en rapport avec l'hypervagotonie. Ils ont étudié le réflexe oculo-cardiaque au cours du choc. Faisant état des résultats acquis par ailleurs, ils démontrèrent que presque tous les troubles apparaissant au cours du choc anaphylactique pouvaient être réalisés par une excitation directe ou réflexe du système autonome, et qu'ils étaient modifiables à coup sûr par l'atropine et l'adrénaline. De leur côté, Arloing et Langeron montraient l'existence, au cours du choc de phases, d'hypervagotonie et de sympathicotonie succes-

sives. Un seul problème restait à résoudre : le mécanisme de cette réaction et la localisation prédominante de l'excitation nerveuse.

Constatactions anatomiques.

Les constatations anatomiques sont pour la plupart négatives. Les premiers auteurs qui étudièrent les lésions de l'anaphylaxie (Gay et Southard, Rosenau et Anderson) laissèrent de côté l'étude du système nerveux.

Rachmanow décrit des lésions cellulaires pures consistant en la présence de granulations réticulaires dans les cellules avec déplacement du noyau. Ces lésions sont plus marquées dans la moelle que dans le cerveau. Elles sont semblables, quelle que soit la protéine employée; elles ne s'observent que dans les chocs prolongés.

Lumière signale la possibilité d'hémorragies dans les ventricules latéraux, au cours des chocs suraigus. Dans le choc prolongé, il note une congestion persistante avec dilatation capillaire; il ne fait pas mention de lésions cellulaires. Il insiste sur le fait que les lésions sont les mêmes avec l'anaphylaxie ou les floculats. Il met en garde contre les causes d'erreurs dues au sacrifice de l'animal par l'asphyxie ou section médullaire haute.

Feuillé et Thiers constatent une infiltration lymphocytaire des méninges, mais pas de lésions nerveuses ni de lésions vasculaires.

Villaret et Faure-Beaulieu ne trouvent aucune lésion dans les cerveaux de chiens dans l'anaphylaxie aiguë.

Croizat, dans sa thèse, décrit des lésions congestives et hémorragiques chez un tiers des animaux en expériences. Mais il s'agissait de lapins en état de cachexie profonde, ayant subi de multiples injections de sérum.

Avec Dechaume, il a publié l'examen anatomique du système nerveux d'un enfant mort de choc anaphylactique sérique. Les lésions trouvées sont des plus discrètes : quelques infiltrations péri-vasculaires, quelques thrombus leucocytaires au niveau du bulbe. Si l'on remarque avec les

auteurs que l'enfant est mort au cours d'un purpura infectieux, les lésions dues au choc apparaissent comme très minimes et même négligeables.

Plus récemment, Garcin, Bertrand, Laplane et Frumusan ont repris ces recherches sur le lapin et le cobaye. Le sérum de cheval ne leur a pas donné de lésions histologiques; le sérum humain, chez plusieurs animaux, leur a donné une réaction méningée, et dans le parenchyme, des figures de neuronophagie et des nodules névrogliques. Un cobaye-témoin recevant tous les jours du sérum ne montra aucune lésion. Il semble que les lésions observées sont dues à la toxicité du sérum humain pour le cobaye, et que le témoin n'a pas fait de lésions parce qu'il était vacciné.

Fontréault n'est pas parvenu à réaliser des lésions au niveau des centres nerveux, aussi bien en utilisant la voie habituelle que la voie para-nerveuse de Reilly.

Allen a étudié systématiquement les cellules de Purkinje par des méthodes histologiques fines au cours du choc anaphylactique. Il n'a constaté aucune altération.

Chez le cobaye, nous avons fait l'étude systématique d'un grand nombre de cerveaux au point de vue macroscopique. Un fait est assez important à notre sens: au cours de la trépanation large pratiquée immédiatement après la mort de l'animal, du sang s'écoule des sinus dans la boîte crânienne, en assez grande quantité pour donner une hémorragie ventriculaire ou méningée, qui ne saurait jouer dans les accidents. Au cours de ces examens, nous avons constaté une congestion cérébrale généralisée, surtout veineuse. La même congestion existe chez tous les animaux morts d'asphyxie par striction trachéale; elle est à peine plus forte que la congestion normale constatée chez les cobayes trépanés vivants sans traitement préalable. Au total, les lésions nerveuses centrales apparaissent très minimes.

Constatations physio-pathologiques.

Besredka a décrit le premier l'action des anesthésiques qui suppriment le choc. Il a utilisé l'éther, l'uréthane,

le chloralose. Richet a tiré argument de ces expériences pour affirmer l'atteinte du système nerveux central. Ces recherches ont été confirmées par quelques auteurs.

Farmer explique différemment l'action des anesthésiques. Il insiste sur leur action périphérique et sur le fait qu'elle est d'autant plus nette qu'ils sont plus vaso-constricteurs (uréthane, chloralose).

Auer, Rosenau et Anderson ont constaté que le choc anaphylactique se produisait encore après section du bulbe ou de la moelle chez le cobaye.

Maigne et Cordier ont vu que la réaction pulmonaire du cobaye se produisait malgré une décérébration.

Thompson a montré que l'hypotension déterminée par une violente excitation des centres vaso-moteurs bulbo-médullaires n'était pas modifiée et diminuée par l'excitation des splanchniques ou l'injection d'adrénaline, comme est modifiée l'hypotension du choc anaphylactique.

Jean La Barre, étudiant les variations de la glycémie au cours des chocs histaminique et anaphylactique, a montré qu'elle se produisait chez les animaux décérébrés.

Kmetowsky et Koskowsky ont retrouvé la crise hémoclasique après choc anaphylactique chez le chien à bulbe et vague sectionnés.

Lumière, par contre, apporte des arguments en faveur du système nerveux central. Il injecte une solution de bleu de Prusse qui détermine un choc. Examinant l'axe nerveux, il trouve des plages de coloration et des petites embolies capillaires. Il conclut que ces embolies expliquent le choc.

Il est excessif d'assimiler ces chocs par contact au choc anaphylactique. (Kopaczewsky.)

Lumière apporte encore une expérience qui démontrerait, selon lui, l'action du névraxe; il observe que chez le cobaye la ligature des deux carotides protège contre le choc. Il explique ce résultat par une arrivée moins brutale, en quantité moindre, de la protéine au niveau des centres. Pesci retrouve cette protection et la déclare partielle. De même Pasteur-Vallery-Radot, qui la retrouve chez un tiers des lapins en expérience. On sait qu'une fois sur quatre,

au moins, cet animal est résistant au choc spontanément.

Nous avons repris l'expérience de Lumière. En éprouvant nos cobayes par voie veineuse ou cardiaque, avec la dose minima mortelle, nous n'avons observé aucune protection. Tous les cobayes à carotides liées moururent dans les mêmes conditions que les témoins. La dissection de la carotide chez le cobaye apprend que le volume des branches qui pénètrent la base du cerveau est relativement minime. La ligature des deux carotides à quelques minutes d'intervalle ne donne pas d'accident, si bien qu'on peut penser que la vascularisation cérébrale est largement assurée par les autres artères. Si on sectionne les carotides au-dessous d'une ligature, un jet de sang se produit par le bout céphalique; c'est la preuve de très larges anastomoses. Nous pensons que la protection partielle observée par Lumière et Pesci peut s'expliquer par un autre mécanisme sur lequel nous reviendrons plus loin.

En pratiquant l'épreuve par voie intra-cranienne décrite par notre maître Besredka, nous avons fait la remarque suivante :

Lorsqu'on injecte un quart de cc³ de sérum par un minime orifice foré dans le crâne avec un petit trépan, la mort ne se produit pas chez tous les cobayes sensibilisés aussi régulièrement que par voie veineuse. Le temps de latence qui sépare l'injection de l'apparition des accidents est assez long (5 minutes pour Besredka) ; plus long que le temps de latence noté lorsque la protéine est injectée par voie carotidienne (1 à 2 minutes). Ce temps est lui-même très supérieur au temps de latence, de quelques secondes, qu'on observe par voie veineuse.

Au cours de la période de latence observée lors de l'injection intracranienne, on note une crise épileptiforme qui précède quelque peu les véritables manifestations de choc. Nous nous sommes demandé si cette durée du temps de latence n'était pas en rapport avec la nécessité de l'absorption de la protéine et de son retour à la circulation générale. Nous avons alors éprouvé deux lots d'animaux, de la façon suivante :

Quelques cobayes reçoivent 1/4 de cc. de sérum après trépanation. On fait l'injection très obliquement, en

utilisant une aiguille courbée préalablement, de façon à ce que le sérum soit introduit, autant que possible, non pas dans le cerveau, mais dans l'espace sous-durménien.

Après un temps de latence assez long, et une crise épileptiforme, tous les animaux meurent, au cours d'un choc typique (Vérification anatomique après la mort.)

Quelques autres cobayes reçoivent une quantité de sérum égale, ou même supérieure, en pleine substance cérébrale; l'aiguille est dirigée dans la direction du trou occipital, de façon à atteindre, autant que possible, les centres neuro-végétatifs, ou vasomoteurs, de la base du cerveau. Ces animaux présentent des troubles dus au traumatisme cérébral (hébétude, parésie, convulsions). Quelques-uns ont du prurit avec hérissément des poils, mais la très grande majorité des animaux ne meurt pas.

Voici encore d'autres constatations physio-pathologiques :

Knox et Finley étudient, par le procédé du hublot, la vasodilatation cérébrale du lapin et du cobaye au cours du choc; ils concluent qu'elle est due à l'asphyxie.

Enfin, nombre d'auteurs, après Auer et Lewis, Arthus, ont constaté que la section des vagues restait sans effet.

Les constatations vraiment positives sont en très petit nombre. Achard et Flandin ont bien constaté que les centres nerveux de cobayes sensibilisés ayant réagi avec l'antigène étaient toxiques pour des cobayes neufs et déterminaient chez eux des chocs pseudo-anaphylactiques mais Meilhan-Segale, étudiant la répartition de l'antigène dans les organes, après sensibilisation, n'en retrouve pas dans le cerveau.

Les recherches sur les nerfs périphériques sont très peu nombreuses. Au point de vue anatomique, il n'existe guère que les recherches de Gay et Southard, qui ont décrit des modifications de la tunique miélynique, au cours du choc. Au point de vue physiologique, on note le travail de Yamanouchi, qui observe une hypo-excitabilité des nerfs de l'animal sensibilisé lorsque ces nerfs sont mis au contact de la protéine.

On est obligé de conclure que le choc anaphylactique est essentiellement d'origine périphérique. C'était là l'opinion d'Arthus, de Biedl et Krauss, de Rosenau et Anderson, de Bouché et Hustin, de Vernet, de Drouet, de Milian.

La plupart de ces auteurs croient à une excitation directe des vaso-moteurs locaux et des muscles lisses par l'antigène. Le choc serait une sorte de somme des troubles locaux. Certains précisent (Vernet et Milian) que cette action vaso-motrice se ferait par l'intermédiaire des nerfs sensitifs vasculaires. Cela expliquerait la protection obtenue avec les anesthésiques. Lumière et Mme Anselme ont pu protéger contre le choc, en anesthésiant les terminaisons sensibles intra-vasculaires à la novocaïne.

Les centres nerveux ne font que subir le contre-coup de cette réaction périphérique; ils peuvent, par leurs réactions secondes, aggraver le choc. On s'explique, dans ces conditions, que les lésions trouvées au niveau des centres sont observées au cours des chocs prolongés. Elles sont vraisemblablement dues à l'asphyxie et à l'anémie aiguës. Il faut toujours tenir compte de ces facteurs pour apprécier des lésions nerveuses observées au cours des syndromes malins, par exemple, avant d'en faire la cause des accidents.

Cependant, il n'y a là rien d'absolu. Il est possible qu'un complexe protéique déjà neurotrope puisse être la cause des lésions nerveuses plus accentuées après sensibilisation.

Il est probable aussi que le mode d'introduction de l'antigène a une importance capitale. Les lésions centrales peuvent sans doute se produire si l'arrivée de l'antigène au niveau des centres est précédée d'une vaso-dilatation cérébrale.

Nous avons observé le fait suivant : Si on provoque le choc anaphylactique en injectant la dose minima mortelle, par voie intra-cardiaque, le choc obtenu est d'emblée convulsivant. Les lésions pulmonaires sont beaucoup plus congestives que par la voie veineuse. *Il y a une vaso-constriction abdominale.* Ainsi, le non-passage de la protéine par le poumon, et son arrivée au niveau des zones vaso-sensibles de l'aorte et des sinus carotidiens, en quantité plus importante que par la voie veineuse, a déterminé une *vaso-dilatation cérébrale intense*, vérifiée par l'examen anatomique.

On peut se demander si le choc anaphylactique n'est pas la résultante des excitations locales par l'antigène, et d'une action réflexe née au niveau des zones vaso-sensibles. On sait la riche innervation sensitive des vaisseaux. Leurs nerfs sensitifs les accompagnent dans leurs gaines, et ils reçoivent de nombreux filets des nerfs voisins, qui constituent une innervation segmentaire. Tous les vaisseaux sont également richement innervés. Quelques auteurs ont montré que la nicotine, le nitrate d'argent, injectés dans un segment vasculaire isolé relié par ses nerfs seuls à l'organisme, pouvaient déterminer des réactions générales. (In Tinel.) Plus récemment, Reilly et ses collaborateurs Rivalier et H.-C. Pham ont obtenu des chocs comparables au choc produit par voie sanguine, en injectant des produits microbiens chez le cobaye, dans un sac veineux jugulaire soigneusement privé de ses connexions vasculaires. Par contre, Heymans et Bouchaert ont fait une critique des expériences qui prétendaient prouver le rôle régulateur des sensibilités vasculaires périphériques sur la pression artérielle. Ils concluent que les artères périphériques ne jouent aucun rôle dans la régulation de la tension artérielle. Celle-ci est uniquement sous la dépendance des nerfs de Cyon et du sinus carotidien. Ces expériences ne concernent que les variations de la pression dans les artères. Elles n'éliminent pas la possibilité de réflexes due à la sensibilité chimique des nerfs sensitifs vasculaires.

Dans cet ordre d'idées, nous avons entrepris quelques recherches.

Nous avons lié la veine cave inférieure au-dessous des veines rénales chez six cobayes sensibilisés. Le lendemain, nous en avons éprouvé trois par la veine de la patte postérieure et trois par la veine de la patte antérieure, avec la dose minima mortelle. Nous espérions ainsi obtenir une indication sur la part du réflexe dans le choc anaphylactique. Nous pensions que la ligature de la veine cave empêcherait la protéine de parvenir rapidement aux zones sensibles carotido-aortiques. Les cobayes firent des chocs également intenses, mais la vérification anatomique nous montra que les veines normalement très grêles chez le cobaye étaient devenues assez grosses en moins de vingt-quatre heures, et suppléaient la veine cave inférieure.

Nous essayâmes la technique du sac jugulaire de Rivalier et H.-C. Pham. Nous ne pûmes que la pratiquer sur un petit nombre d'animaux, et l'isolement vasculaire de la jugulaire ne fut pas bien réalisé. Nous nous proposons de reprendre cette expérience.

Nous nous demandâmes alors si les nerfs de Cyon et les sinus carotidiens ne jouaient pas un rôle dans la vasodilatation générale et surtout splanchnique observée au cours du choc.

Un travail de Harrington établit, d'une façon assez sommaire, que le nerf dépresseur du cobaye est un filet nerveux cheminant avec le vague dans la gaine des vaisseaux carotidiens. Quelques dissections nous apprirent que ce filet, descend directement du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le véritable nerf dépresseur se trouve sans doute dans les filets nerveux qui entourent la crosse de l'aorte en tractus serrés en courts avant de se réunir très rapidement pour se joindre au tronc des vagues. Pour supprimer les réflexes nés de la zone sensible cardio-aortique, il nous fallait sectionner les vagues assez bas, en respectant le laryngé supérieur. En même temps, cette section supprimait une des voies centrifuges des réflexes sino-carotidiens. Or, la section des Vagues ne protège pas contre le choc, comme nous l'avons constaté après nombre d'auteurs. Cela ne saurait surprendre, puisque les antagonistes des nerfs de Cyon, c'est-à-dire les nerfs sino-carotidiens, les suppléent lorsqu'ils sont sectionnés.

Il fallait donc supprimer la circulation au niveau des sinus carotidiens. La simple ligature de la carotide ne suffit pas. La dissection de la carotide du cobaye nous apprend que le sinus carotidien siège à la naissance d'un bouquet d'artères dont la plus grosse est l'occipitale. A ce niveau, la carotide est croisée par le nerf hypoglosse qui s'accôle à elle sur 2 ou 3 m/m. Du sinus carotidien part un très mince filet nerveux, qui se dirige vers le glosso-pharyngien et le noyau du vague sous la base du crâne. Deux ou 3 mm. au-dessus du sinus, la carotide se divise en un bouquet de branches.

Pour éviter le retour du sang contenant de l'antigène, nous posâmes une ligature immédiatement au-dessus du sinus. Pour ce faire, sur l'animal en hyperextension, on pratique une incision de 2 cm. parallèle aux bords de la mâchoire. On récline en dehors les glandes salivaires et on tombe dans un dièdre formé de l'axe aérien en dedans, des masses musculaires massétérides en dehors. La carotide accompagnée du nerf grand hypoglosse repère de la ligature est dans le fond du dièdre. Avec un peu de patience on arrive à poser un fil autour de l'artère sans lier le nerf. La même intervention est pratiquée de l'autre côté. Par une incision médiane à la base du cou, on lie les deux carotides. En pratiquant trois incisions limitées, on évite la section des vaisseaux et des nerfs que n'aurait pas ménagée une incision unique. Cette intervention est bien supportée, sauf par les femelles gravides. Les animaux éprouvés dans ces conditions firent un choc prolongé, moins sévère que celui des témoins mais finirent par mourir.

Nous ajoutâmes alors à l'isolement des sinus carotidiens la section d'un vague et du nerf accélérateur correspondant, pour supprimer en partie le réflexe né de la zone carotido-aortique.

En opérant avec la dose minima mortelle trois animaux sur six survécurent. Malgré le petit nombre d'animaux opérés, nous pensons que ce résultat a de la valeur, car *tous* les animaux vagotomisés ou à carotide simplement liée, meurent dans les mêmes conditions.

Nous avons essayé de réaliser la contre épreuve et d'injecter au contact d'un sinus carotidien isolé la dose déchai-

nante, mais les fines artérioles nées de la carotide et qu'on peut lier, suffisent à la pénétration du sérum dans la circulation.

En résumé, il semble qu'on puisse admettre que la réaction neuro-végétative du choc anaphylactique résulte d'une action directe de l'antigène dans les vaisseaux et sur les muscles lisses et d'une action réflexe née des zones vaso-sensibles, parmi lesquelles la zone carotido-aortique est la mieux connue à l'heure actuelle.

Si on groupe les différentes constatations faites au cours des pages précédentes, on voit que certaines modifications sanguines, tous les troubles organiques sont explicables par une réaction explosive des mécanismes périphériques du système autonome.

Seules l'augmentation de l'azote total du sang et différentes actions fermentaires semblent distinctes de la réaction nerveuse et apparaissent plutôt comme les témoins d'un processus de défense de l'organisme que d'une réaction anaphylactique.

Arrêtons-nous sur le premier groupe de faits : On sait que dans les pays de langue anglaise, la contraction des fibres musculaires lisses a suffi pour expliquer les manifestations du choc. En réalité, si cette conception, basée sur l'épreuve in vitro de Schultz-Dale, sur l'utérus du cobaye, pouvait expliquer certains faits, par contre, la non production de ces contractions musculaires in vivo, comme l'ont constaté Moon et Grove, montrent bien qu'il faut faire intervenir un autre facteur. Avec les auteurs français, il semble qu'il faille incriminer la réaction nerveuse.

On peut se demander comment la vaso-dilatation capillaire et la contraction prolongée de la musculature lisse peuvent entraîner des troubles sanguins et des altérations histologiques. La réponse à cette question est donnée par l'existence au cours du choc *d'une augmentation considérable de la perméabilité vasculaire.*

C'est sans doute Arthus qui, le premier, a insisté sur cette altération des capillaires et lui a assigné un rôle de premier plan. Etudiant l'envenimation chez le lapin, il a déterminé avec une précision admirable, la quantité de sérum anti-venimeux nécessaire pour neutraliser une dose donnée de venin. Il a établi en outre, que la neutralisation du venin se produisait dans la circulation. Elle était d'au-

tant plus rapide que le sérum était injecté plus tôt après l'injection du venin.

Ayant sensibilisé des lapins avec un venin choisi de façon à ce que l'effet toxique ne soit pas augmenté par la sensibilisation, il vit que d'une façon très régulière, le venin, lors de l'injection déchaînante, n'était plus neutralisé par le sérum. Il établit que le sérum devait être injecté beaucoup plus tôt, chez les lapins sensibilisés pour être actif. Il fallait donc que le venin ait quitté plus vite la circulation. Depuis, de nombreux auteurs ont apporté les preuves de cette augmentation de la perméabilité capillaire (Manwaring-Moyer et Fleischer).

Krogh, Hooker, pensent que la perméabilité capillaire est commandée par les variations de pression qui se produisent dans leur lumière. Ils insistent sur l'action directe de la pression veineuse, les effets de l'hypertension artérielle étant amortis par les sphincters musculaires qui se trouvent à la terminaison des artérioles. Partant de ces données, Loeb a pu calculer des modifications probables de solutions salines introduites dans le péritoine et les retrouver ensuite par l'expérimentation.

Plus récemment, les recherches sur l'histamine sont venues démontrer que ce corps a une action puissante sur la perméabilité capillaire et l'augmente considérablement (Dale, Mac Dowall) ; nous verrons plus loin que la libération d'histamine est prouvée au cours du choc anaphylactique.

Ainsi se trouvent réunies toutes les conditions pour que se produisent des œdèmes au cours du choc. L'histamine modifie l'endothélium des capillaires d'où passage des cristoïdes et des protéines du sang dans les tissus. La stase veineuse de l'asphyxie et du collapsus cardio-vasculaire, déterminent des à-coups de pression qui augmentent l'exsudation, des déhiscences se produisent, des ruptures même d'où issue des globules sanguins et réactions cellulaires péri-vasculaires qui peuvent aller jusqu'à l'hémorragie et à l'infarctus. En certains points, il se fait un passage des liquides interstitiels vers le sang. Dans le foie et dans certains tissus, (Muscles) des produits peuvent être

libérés, soit par action nerveuse soit par protéolyse, ils se trouvent bientôt à une concentration élevée dans les espaces lacunaires et les œdèmes et ils passent dans le sang. (Glycogénolyse, augmentation de l'azote total, augmentation de l'acide lactique).

On pourrait penser que l'instantanéité, la rapidité des modifications observées au cours du choc, s'accordent mal avec une pareille construction physico-chimique, mais les modifications sanguines observées sont peu intenses et Krogh a pu calculer qu'une augmentation quelque peu importante de la pression capillaire pouvait déterminer en *quelques secondes*, le passage d'une quantité considérable de sang dans les tissus. *Ainsi la vaso dilatation d'origine nerveuse se trouve être le trait essentiel.* Il nous faut maintenant examiner le rôle des deux hormones vaso dilatrices actuellement connues : l'acétylcholine et l'histamine.

DEUXIÈME PARTIE

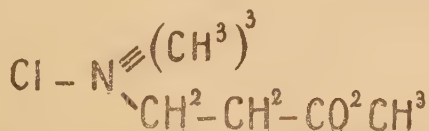
CHAPITRE PREMIER

ACÉTYLCHOLINE ET CHOC ANAPHYLACTIQUE

Rappel chimique et pharmacologique

Le chlorhydrate d'acétylcholine se présente sous la forme d'une poudre cristalline, blanche, à saveur amère et salée, à odeur spéciale, fondant à 154°, très hygroscopique ; elle est soluble dans l'eau et l'alcool, le chloroforme, l'acide acétique. Elle est insoluble dans l'éther et la benzine.

La formule de l'acétylcholine est :



Elle dérive de la choline par acétylation. L'acétylcholine s'hydrolyse en milieu aqueux. La présence d'électrolytes accélère l'hydrolyse. En milieu alcalin, cette hydrolyse est immédiate. En milieu acide, elle est seulement rapide. Cette hydrolyse se produit grâce à un ferment, la cholinestérase, dont la découverte est due à Loevi et Navratil en 1926. Ce ferment a son activité inhibée par l'esérine et la physostigmine. C'est là une notion capitale utilisée dans les recherches physiologiques. Le chauffage à 56° l'inactive ainsi que l'exposition aux R. U. V. et la lumière fluorescente. Cette hydrolyse dédouble l'acétylcholine en choline et en acide acétique, avec formation d'un acétate de choline qui est 100.000 fois moins actif sur la pression sanguine que l'acétylcholine.

On trouve l'acétylcholine dans la plupart des tissus des animaux. Dale et Dudley en ont extrait de la rate du cheval, Bacq en a trouvé chez les crustacés et les coelentérés. L'étude de l'acétylcholine au point de vue chimique et pharmacologique a été parfaitement faite par Hunt et ses élèves qui ont montré que toutes les actions de l'acétylcholine étaient supprimées par l'atropine.

L'acétylcholine est précipitée par les réactifs généraux des alcaloïdes. On la dose en mesurant le chlore ou par acidimétrie. On se sert pour l'identifier de son sel le chloropatinat qui cristallise en prismes peu solubles dans l'eau.

La synthèse de l'acétylcholine a été réalisée en 1894 par Nothnagel.

Rappel pharmacologique.

En 1906, Reid Hunt observa que l'acétylcholine est 100.00-fois plus active que la choline comme substance vaso-dilatatrice. Dale publia le premier en 1914 une étude des propriétés de ce corps. Il montra que l'acétylcholine est douée de deux sortes de propriétés. Elle agit comme la muscarine et comme la nicotine.

Les effets muscariniens de l'acétylcholine en font une substance para-sympathico-mimétique. Elle excite le vague et inhibe le cœur. Elle réalise ainsi une vaso-dilatation globale qui détermine une chute très brutale de la tension artérielle. Son effet particulièrement marqué sur les artérioles. Sur les poumons, elle détermine de la polypnée qui peut être suivie secondairement d'apnée, que la respiration artificielle ne fait pas cesser.

L'acétylcholine fait se contracter l'estomac, l'intestin, la rate, la vésicule biliaire, l'utérus. Elle détermine du myosis. Après injection d'acétylcholine on peut observer une hypersécrétion glandulaire particulièrement nette pour les sécrétions gastrique, pancréatique, salivaire. L'acétylcholine détermine chez l'homme de l'hypoglycémie. Toutes les actions muscariniennes de l'acétylcholine sont supprimées par l'atropine, augmentées par l'ésérine. Nous avons vu que l'ésérine agissait par inhibition de l'estérase, destructrice de l'acétylcholine.

Les effets nicotiniques de l'acétylcholine se font sur les cellules ganglionnaires sympathiques ; elle provoque alors une hypertension considérable avec vaso-constriction. D'autre part, elle détermine la contraction des muscles striés des vertébrés. Cette excitation est abolie par le curare.

De ces propriétés pharmacologiques de la choline, on tire des méthodes de recherche biologique. On peut caractériser l'acétylcholine par ses effets sur la tension artérielle du chat éseriné, sur les cœurs isolés de grenouille et de lapin.

Il est à noter que l'acétylcholine est le seul éther de la choline présent dans les tissus des vertébrés.

Rôle physiologique.

Le rôle physiologique de l'acétylcholine est une des plus belles acquisitions de la physiologie moderne. On doit sa découverte à Lœwi en 1924, qui remarqua que les liquides de perfusion d'un cœur isolé de grenouille, dont on a excité les vagues, devient inhibant pour un autre cœur isolé. Cette action est paralysée par l'atropine. Une série de recherches menées dans le laboratoire de Lœwi, permirent d'identifier l'acétylcholine ; ces recherches furent confirmées par Frédéricq, Khan, etc.

C'est à Lœwi et Navratil qu'on doit la découverte de la cholinestérase et l'inhibition de ce ferment par l'ésérine, notion qui a grandement facilité les recherches sur l'acétylcholine. Il est impossible d'isoler sous une forme chimiquement pure, l'acétylcholine ainsi libérée, mais comme nous l'avons vu, l'acétylcholine est le seul éther de la choline présent dans les tissus des animaux et seule l'acétylcholine peut reproduire quantitativement les effets obtenus avec le liquide de perfusion contenant le vagustoff.

A l'action cardiaque, on ajouta bientôt nombre de découvertes.

Dale et Feldberg, montrent la libération de l'acétylcholine dans les veines de l'estomac dont on excite les nerfs.

Babkin montre que l'excitation de la corde du tym-

pan chez le chat ésériné provoque une chute considérable de la tension artérielle.

Henderson et Røpke, Bacq, montrent que l'ésérine augmente de la même façon la vaso-dilatation due à l'excitation du nerf érecteur.

On a prouvé que le phénomène de Vulpian-Sherrington au niveau de la langue ou des muscles striés, était dû à la libération d'acétylcholine à laquelle la fibre musculaire striée est plus sensible lorsqu'elle est dégénérée.

Non seulement l'acétylcholine est libérée par les nerfs du parasymphatique, mais aussi par les fibres préganglionnaires du sympathique. L'excitation du splanchnique libère dans la glande surrénale de l'acétylcholine (Feldberg, Chang et Gaddum). On met en évidence que l'acétylcholine est la substance libérée par l'excitation des fibres préganglionnaires sympathiques au niveau du ganglion cervical supérieur du chat (Feldberg et Gaddum, Feldberg et Warttinen, Brown et Feldberg). En 1934, Dale montra que de l'acétylcholine était libérée par l'excitation des racines antérieures de la moelle et des nerfs moteurs. Elle serait l'intermédiaire chimique entre les nerfs moteurs et les muscles.

Cette démonstration demanda une série de travaux confirmatifs, réalisés par Feldberg, Brown, Bacq.

Actuellement, l'acétylcholine apparaît comme le transmetteur chimique des excitations du système para-symphatique des classiques et des fibres préganglionnaires du sympathique et dans le même nerf on trouve des fibres libérant de l'acétylcholine, d'autres libérant de l'adrénaline (splanchnique).

Pour ces raisons, Dale a proposé de substituer à la nomenclature anatomique, une nomenclature physiologique et de distinguer les systèmes cholinergique et adrénér-
gique.

Comment agit l'acétylcholine dans les terminaisons nerveuses ? Quelques auteurs admettent qu'elle influence la plaque motrice et les synapses neuro-cellulaires, mais ces formations n'ont pas toujours une réalité histologique bien affirmée.

Henderson et Røpke insistent sur le fait que l'acétyl-

choline est détruite non pas dans les humeurs, mais dans les cellules. Par conséquent, son action ne se fait pas à la périphérie de la cellule sensible. L'acétylcholine est un électrolyte très dialysable, il peut pénétrer très rapidement les membranes cellulaires, l'excitation nerveuse serait transmise à l'intimité même de la cellule sensible. Ainsi, la transmission chimique de l'excitation nerveuse s'opposerait par son mode d'action à la transmission physique qui comporte surtout des variations des charges électriques de la paroi cellulaire.

Par comparaison avec des solutions étalons, on a pu mesurer l'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses et évaluer la concentration en cholinestérase des différents tissus. Les résultats de ces dosages montrent qu'on peut admettre sans difficulté le rôle de transmetteur chimique de l'acétylcholine pour ses effets muscariniens. En effet, l'action nerveuse dure environ 150 à 200/1000^e de seconde, c'est un temps suffisant pour que l'acétylcholine nécessaire à la transmission de cette excitation, soit libérée, agisse et soit détruite. Il n'en est pas de même pour les effets nicotiques qui se déroulent en 2 ou 3 millièmes de seconde, mais récemment, Nachmanson a montré que le contenu des ganglions sympathiques en cholinestérase était suffisant pour détruire l'acétylcholine assez rapidement. Ainsi se trouveraient infirmées les critiques de Eccles.

On cherche à prouver à l'heure actuelle le rôle de l'acétylcholine dans la transmission des excitations nerveuses cérébrales.

L'acétylcholine n'agit que très rarement à distance, son effet est limité aux cellules sur lesquelles elle est libérée.

La condition sine qua non de son rôle de transmetteur chimique est sa destruction immédiate sans diffusion.

Choc cholinique et choc anaphylactique.

L'acétylcholine étant l'hormone du système para-sympathique, nous avons pensé que nous pourrions recueillir des notions intéressantes sur l'action de ce système au cours

du choc anaphylactique en étudiant le choc cholinique. Peu de recherches ont été faites sur les rapports de l'acétylcholine et du choc anaphylactique. Notons que Went et Lissac ont démontré, sur le cœur isolé du cobaye sensibilisé que l'antigène déterminait la libération de l'acétylcholine, les effets étaient très différents de ceux obtenus avec l'histamine.

Dans des recherches déjà anciennes, Sherwood et Stotland, analysant les effets de l'antigène sur l'utérus isolé du cobaye, au cours de l'épreuve de Schultz, Dale conclut que l'antigène agit comme la pilocarpine au niveau de la myoneural junction. Ces recherches qui datent de 1923, prenaient une singulière valeur maintenant que l'on connaît le rôle physiologique de l'acétylcholine.

Zunz et Labarre constatent que le choc cholinique peut déterminer une protection temporaire ou très limitée contre le choc anaphylactique.

Voici nos recherches personnelles :

Nous avons déterminé chez les cobayes des chocs choliniques mortels par voie intraveineuse. La dose nécessaire était de 3 à 5 mm. en solution à 1 % suivant le poids de l'animal. Le choc ainsi obtenu est très différent du choc anaphylactique. En effet, l'injection est excessivement douloureuse et à peine le produit est-il dans la veine, que l'animal présente une convulsion généralisée et violente. Après un certain nombre de secousses convulsives, il tombe à terre dans le coma. On note une hypersécrétion lacrimale et salivaire vue par Ratner au cours du choc anaphylactique prolongé. Lorsque la dose est insuffisante, l'animal, après un coma passager se remet très vite. La choline administrée dans ces conditions, détermine une véritable crise d'épilepsie expérimentale sur laquelle nous reviendrons.

L'examen anatomique des animaux montre au niveau des poumons, dans quelques cas, une atelectasie massive.

Plus souvent, les poumons moins distendus qu'au cours du choc anaphylactique sont cependant emphysémateux et congestifs.

Au niveau du foie, des reins on note une congestion plus intense qu'au cours du choc histaminique.

Au niveau de l'estomac et de l'intestin, existe une vaso dilatation très analogue à celle du choc anaphylactique, mais toujours beaucoup moins étendue et limitée à l'estomac et au duodénum.

L'examen macroscopique du cerveau le montre extrêmement congestif.

L'examen histologique des poumons de cobayes morts par choc cholinique montre, à côté de l'emphysème moins développé que celui du choc anaphylactique, une atélectasie due à l'élargissement des parois alvéolaires. De ces parois, de grosses cellules rondes font saillies dans les alvéoles, certaines même sont dans les lumière alvéolaires. Dans les septas alvéolaires, on note une dilatation des petits vaisseaux, parfois même des hémorragies. C'est la lésion dominante du choc cholinique et il nous paraît que cette atélectasie est le signe histologique de l'excitation para sympathique. Nous l'avons d'ailleurs réalisé par l'excitation du X au cou, comme Ungar et Brincourt.

Sur six cobayes, nous avons recherché l'état de la coagulation du sang et de la glycémie.

Après choc cholinique, le sang est hypercoagulable.

Après choc cholinique, la glycémie s'élève que le sang soit prélevé après choc mortel ou sur des animaux survivants (glycémie moyenne des animaux en expérience avant le choc : 1 gr. 25 ; glycémie moyenne après le choc : 1 gr. 50).

Nous avons recherché l'action de l'atropine sur le choc cholinique en la comparant à l'effet de la même dose sur le choc anaphylactique. Un milligramme d'atropine injecté un quart d'heure avant le choc cholinique protège l'animal contre ce choc, les animaux résistent à une dose supérieure à la dose mortelle chez le témoin. Nous avons constaté un effet protecteur par le jeûne. Des animaux à jeun depuis la veille résistent parfaitement à la dose mortelle pour le témoin. Ces deux faits sont communs au choc cholinique et au choc anaphylactique.

Nous avons confronté le choc colinique à la désensibilisation spécifique. On sait que l'animal ayant subi un choc anaphylactique à un antigène donné, ou ayant été

désensibilisé par cet antigène, résiste à un nouveau choc par le même antigène. Le choc est même supprimé complètement. Voici les résultats obtenus :

En se plaçant en dehors de la période réfractaire, au cours de laquelle Zunz et Labarre ont observé une protection temporaire, on constate que le choc cholinique ne protège pas contre le choc anaphylactique (il existe en effet dans la demi-heure qui suit un choc violent, un état réfractaire à un nouveau choc quel que soit sa nature).

Par contre, dans les mêmes conditions, le choc anaphylactique ou la désensibilisation spécifique dans les heures qui suivent l'injection de l'antigène, protègent contre le choc cholinique. Si la dose minima mortelle d'acétylcholine est de 3 ou 4 mmgr. pour le lot d'animaux en expérience, on constate qu'il faut alors 8 à 10 mmgr. d'acétylcholine pour tuer les animaux ; il y a donc une protection partielle.

Dans les jours qui suivent la désensibilisation spécifique, cette protection ne se retrouve plus. La désensibilisation spécifique n'agit donc pas en rendant hypoexcitables les cellules sensibles à l'acétylcholine.

Comment expliquer la protection partielle et éphémère observée ? Il nous semble qu'elle est due à la suractivité fermentaire qui suit l'injection de l'antigène. L'acétylcholine est détruite avant de pouvoir agir.

En résumé, de cette étude du choc cholinique, il apparaît qu'il a de commun avec le choc anaphylactique

des lésions histologiques,
un certain type de vaso-dilatation abdominale,
un signe sanguin : l'hyperglycémie,
un comportement analogue après jeûne ou atropinisation.

Ce sont là, malgré des différences de symptômes, de nouveaux arguments pour affirmer une excitation para sympathique au cours du choc anaphylactique.

Sur le poumon, organe du choc chez le cobaye, le test histologique de cette excitation est une atelectasie par épaissement des parois alvéolaires sans obstacle bronchique avec dilatation artériolaire et capillaire.

Nous verrons, dans les mêmes conditions, que l'action des substances histaminiques a plus de similitude encore avec celle de l'antigène, et qu'elle s'associe à l'acétylcholine pour réaliser les troubles vasculaires du choc anaphylactique.

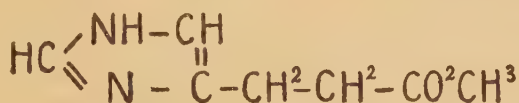
CHAPITRE II

HISTAMINE ET CHOC ANAPHYLACTIQUE

Rappel Chimique et Pharmacologique

Depuis sa découverte en 1909, à partir de l'ergot de seigle, par Barger et Dale, l'histamine a joué un rôle de plus en plus grand non seulement en pathologie, mais aussi en physiologie.

L'histamine est la B-imidazoléthylamine dont la formule est

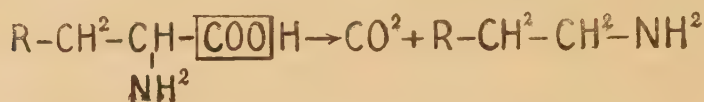


elle dérive du noyau imidazol par addition de noyau éthylaminé. C'est une base dialysable cristallisant en aiguilles incolores à partir de sa solution chloroformique. Elle fond à 83° bout à 209°. Déliquescence, très soluble dans l'eau et l'alcool éthylique, elle est également soluble dans le chloroforme chaud, elle est insoluble dans l'éther. L'histamine est stable à la température ordinaire. En solution acide, elle se conserve longtemps à des températures élevées. *Mais en milieux alcalins, et en présence d'impuretés, elle se détruit très rapidement, ce fait a une importance capitale.*

On connaît plusieurs sels de l'histamine ; le bichlorhydrate, le phosphate qui sont utilisés en clinique. Le dipicrate cristallise facilement et convient pour l'isolement de la base. On utilise également le phosphotungstate pour séparer l'histamine de l'histidine, grâce à ses propriétés de solubilité particulière.

Origine et Répartition

La synthèse de l'histamine a pu être réalisée par Windaus et Wogt, Pyman, Kœessler et Hanke ont également réussi à obtenir de l'histamine à partir d'une aminocétone. Le procédé naturel de formation de l'histamine est la décarboxylation de l'histidine.



Cette décarboxylation est obtenue facilement par les processus microbiens. L'agent de cette transformation est un bacille du groupe de Friedlander, bacillus aminophylus intestinalis, isolé par Berthelot et D. Bertrand. Beaucoup d'autres microbes appartenant au même groupe, ou au groupe coli, des anaérobies, le pyocyanique, peuvent faire cette fermentation. Ce n'est qu'en 1927, que Best, Dudley et Thorpe, établissant que l'histamine est un produit du métabolisme normal des tissus des animaux et végétaux supérieurs. Grâce à Thorpe, on connaît les chiffres d'histamine contenus dans différents organes par dosage pondéral.

Ensuite, différents auteurs montrent la formation d'histamine sous l'action des ultra-violets, par brûlures (Tinel et Ungar) dans les phlyctènes (Barsoum et Gaddum). On en trouve chez les grands brûlés. Loeper, Perreau et Roy, en montrent la formation au cours de processus acidotiques et œdémateux. Non seulement l'histamine peut se produire dans des circonstances pathologiques, mais aussi au cours de la contraction musculaire (Anrep et Barsoum) au cours du travail normal du cœur (Anrep, Talat et Barsoum).

La toxicité de l'histamine est très grande, 3 mmgr. par kilo tuent le lapin par voie intra-veineuse, le cobaye ne résiste pas à 1/3 de mmgr. par voie veineuse le rat est plus résistant. Par voie digestive l'histamine n'a aucun effet, quelle que soit la dose ingérée. L'histamine est détruite

au niveau de la muqueuse intestinale par le foie, par le poumon, elle peut être éliminée par la bile. (Loeper, Binet et Marquis.)

Dans le sang, elle est très rapidement détruite et absorbée par les globules rouges (Anrep et Gaddum) ; absorption qui fait disparaître sa toxicité. L'agent de la destruction de l'histamine dans le sang, est une enzyme, l'histaminase de Best et Mac Henry, particulièrement abondante dans le rein. Si bien que l'excrétion rénale est toujours très minime.

Action pharmacologique.

Elle est très diverse et très puissante. D'une façon générale, elle augmente le tonus des muscles lisses et la fréquence de leurs mouvements automatiques (Dale et Laidlaw). Certains de ses effets paraissent également indiquer une excitation du système nerveux para-sympathique. (Suractivation de l'acétylcholine par l'histamine).

Sur le système circulatoire, l'histamine produit une constriction des artères et des veines, et une vaso-dilatation capillaire. La dilatation des capillaires se produit sous l'effet d'une dose moindre que celle qui est nécessaire pour déterminer la constriction artérielle et artériolaire. On a discuté si la dilatation capillaire était passive ou active.

L'hypotension déterminée par l'histamine, serait explicable par une stase veineuse due à la constriction particulièrement marquée des veines sus-hépatiques. Sur le cœur, l'histamine détermine un ralentissement passager et une accélération secondaire. L'histamine augmente et stimule les contractions de toute une série de muscles lisses : estomac, intestins, utérus, muscle de la vessie, contractions de la capsule splénique. Ces contractions, qui se produisent avec des dilutions extrêmement faibles du produit, ont pu être utilisées pour la détection de l'histamine dans les liquides physiologiques. L'intestin a été utilisé par Barsoum et Gaddum, l'utérus de cobaye vierge a été utilisé par Dale, par Ungar et Paviot, il réagit à une concentration de 1/25 millionième.

Action respiratoire

L'histamine détermine une contraction des muscles bronchiques. Cette action ne se produit qu'in vivo en même temps les sécrétions bronchiques s'accroissent. Il semble que cette action bronchique se produise par l'intermédiaire du para-sympathique, car la contraction est inhibée par l'atropine, l'adrénaline, la nicotine.

Actions sécrétoires

C'est par le même mécanisme que l'histamine active la sécrétion lacrymale, la sécrétion salivaire, la sécrétion pancréatique, les sécrétions de l'intestin grêle et du gros intestin. L'estomac est particulièrement sensible. 3 millièmes de mmgr. d'histamine par kilo suffisent à déterminer au niveau de l'estomac une hyper-sécrétion acide. Cette hypersécrétion n'est pas inhibée par l'atropine (Popielsky), l'épreuve à l'histamine a été utilisée pour explorer l'état de la sécrétion gastrique (Carnot). L'hypersécrétion gastrique a été proposée en 1929 par Kalk et Webster, comme test de libération des substances histaminiques au cours de l'urticaire ou de certaines excitations nerveuses. Ungar en a fait une application systématique à l'étude des fonctions vasodilatatrices des nerfs sensitifs.

Sur le système nerveux central l'histamine à très forte dose agit à la façon d'un anesthésique.

Sur les surrénales, l'histamine détermine sans aucun mécanisme nerveux interposé, la libération de l'adrénaline.

On a beaucoup étudié l'action locale de l'histamine en injections intra-dermiques. Elle permet la réalisation expérimentale de l'urticaire. 1/10^e de cc. d'une solution d'histamine à 1 0/00 détermine la triple réaction de Lewis, une rougeur locale au lieu même de la piqûre 10 secondes après celle-ci, suivie au bout de 2 à 3 minutes d'une boule d'œdème, autour de la boule d'œdème se développe une réaction érythémateuse, de 3 à 4 cm. de diamètre. Autour de ce dernier élément, Roussy a décrit une zone de vaso-

constriction. Le mécanisme de cette action locale est dû à l'augmentation de la perméabilité capillaire, qui est une des actions les plus remarquables de l'histamine. L'érythème est d'origine réflexe, il serait dû à une dilatation artériolaire produite par l'acétylcholine libérée par réflexe d'axone (Dale).

Action physiologique

Pendant longtemps l'histamine a été considéré comme un produit pathologique et dans les tissus normaux elle semblait neutralisée. Depuis quelques années seulement, elle a pris un rôle considérable à la suite des recherches de Loeper, Tinel, Ungar et leurs collaborateurs.

Caractérisant l'histamine, par son dosage chimique, et son action sur l'intestin isolé du cobaye, comparé à une solution témoin, Anrep et Gaddum ont montré qu'elle était libérée au cours de la contraction du muscle strié, Anrep, Talat et Barsoum, ont montré qu'elle était produite dans le travail normal du cœur. La quantité ainsi libérée est susceptible de déterminer une vaso-dilatation semblable à celle observée sur le muscle en contraction. Mais à l'état normal, l'histamine ne paraît pas avoir d'action à distance. Dans les recherches d'Anrep et de ses collaborateurs, l'histamine est rapidement détruite au sortir même du muscle ou dans les veines coronaires. Elle est aussi absorbée par les globules rouges, qui l'inactivent.

Ungar, reprenant le test de Kalk et Webster de l'hyperpersécrétion gastrique acide, a montré la libération de l'histamine par les nerfs sensitifs les plus divers (phrénique, splanchnique) l'excitation ainsi réalisée détermine l'effet antidromique. Avec Tinel, Ungar a proposé de faire de l'histamine l'agent de la vaso-dilatation antidromique. L'histamine apparaîtrait ainsi comme le transmetteur chimique de l'excitation sensitive aux capillaires.

Comme la vaso-dilatation antidromique entraîne la libération de l'acétylcholine (Wibaus, 1937) et qu'elle n'est pas supprimée par l'atropine (Langley, Bayliss et Ungar), on peut admettre que la dilatation des petits vais-

seaux met en jeu l'histamine et l'acétylcholine (triple effet de Lewis). On peut représenter cette action vaso-dilatatrice par le schéma suivant :

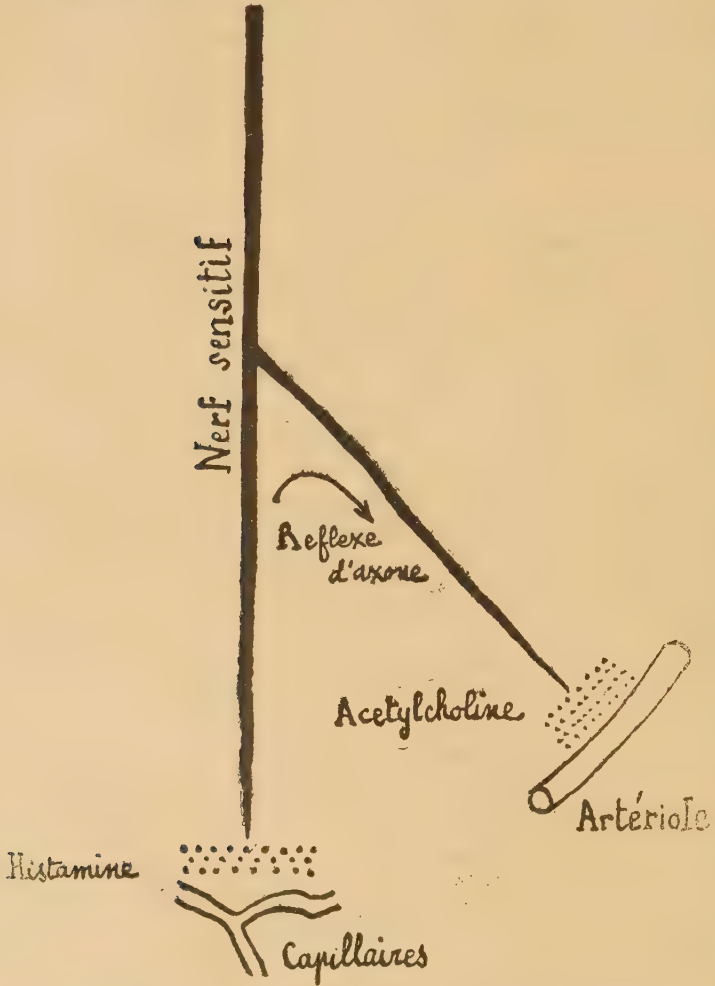


Schéma de la vaso-dilatation d'origine sensitive.

Tels sont les résultats actuellement acquis sur l'action physiologique de l'histamine. On voit que, en définitive, la libération de l'histamine dans un organe, est vraisem-

blement en rapport avec l'excitation des nerfs sensitifs. Avant d'aller plus loin, quelques remarques sont nécessaires.

Les recherches sur l'histamine sont très délicates en raison de la labilité du produit. Best et Mac Henry demandent pour que l'histamine soit caractérisée :

1) la positivité de la réaction de Pauly ou de Hanke et Kessler ;

2) les épreuves physiologiques sur l'intestin isolé du cobaye sur la tension artérielle du chat éthérisé et atropinisé, (Dale, Thorpe et Dudley) épreuves auxquelles on peut ajouter l'action sur l'utérus isolé du cobaye.

Ces mêmes auteurs signalent que de 1911 à 1927 aucun travail, donnant les garanties nécessaires, n'a été publié en dehors de celui d'Abel en 1919. Ce simple fait montre combien on doit être prudent dans ces matières. En France, MM. Loeper et Lesure ont proposé une méthode simple de précipitation de l'histamine à l'aide de l'acide phosphotungstique et son dosage à l'aide de la méthode de Pauly. On peut ainsi étudier les variations de l'histamine par les liquides pathologiques et dans le sang. On constaterait des variations intéressantes dans les maladies hydro-pigènes, (Loeper) dans l'urticaire, (Fiessinger et Gadjos) dans l'asthme et la migraine (Loeper et Parrot). En réalité, les chiffres publiés par les différents auteurs ne sont pas concordants, (Cerqua).

Il n'est guère possible de faire varier l'histaminémie chez l'animal en lui injectant de grosses doses d'histamine. L'histamine libérée dans un organe et retrouvée dans les veines de cet organe est immédiatement détruite si bien que le taux de l'histamine dans la circulation à distance, ne varie pas. (Manwaring et I. de Daly).

D'autre part on ne saurait tirer argument de la reproduction de la crise d'asthme ou de migraine par injection d'histamine chez des migraineux ou des asthmatiques (Parrot) pour faire de ces état des manifestations anaphylactiques. Les mêmes effets de l'injection d'histamine peuvent s'observer chez des sujets normaux (auto observation de Best et Mac Henry).

Analogie entre les chocs anaphylactique et histaminique

Dale le premier montra en 1910, la ressemblance considérable existant entre le choc anaphylactique et les troubles secondaires à l'injection histaminique. Il résuma ses travaux en 1919 (Dale et Laidlaw). A sa suite, nous passerons en revue les différentes analogies.

Sensibilité des différentes espèces animales

Chez les animaux de laboratoire, la sensibilité à l'histamine est parallèle à la sensibilité anaphylactique dans l'ordre suivant : cobaye, chat, lapin, chien, rat. L'histaminémie chez ces divers animaux croît dans l'ordre inverse.

Similitude des symptômes prédominants

L'histamine tue le cobaye par broncho-spasme, agit chez le chien par dilatation aiguë du foie, chez le lapin, elle entraîne la mort par collapsus cardiaque avec constriction des vaisseaux pulmonaires (Dale et Laidlaw, Manwaring).

Elle a également les mêmes effets que le choc anaphylactique sur la musculature de l'intestin de pigeon (Hanzlik).

Chez le chien, le choc histaminique a un début brusque avec polypnée, accélération du pouls, vomissements, et hémorragies du tube digestif, (Shitthain et Weichard). Chez le cobaye, on obtient la mort en injectant $1/3$ de mmgr intra-veineux. Nous avons observé les mêmes symptômes que dans le choc anaphylactique, même prurit, même agitation avec polypnée dans les premiers instants, puis l'animal est secoué de contractions musculaires particulièrement violentes. La dyspnée croît sans cesse, puis

l'animal s'affaisse et devient comateux. Le cœur continue à battre quelques instants après la mort.

L'analyse des symptômes, montre au cours du choc histaminique, une hypotension profonde et durable, des contractions violentes de l'intestin, de la vessie, de l'utérus. On note en outre, une augmentation du flux de la lymphe dans le canal thoracique, une augmentation considérable de la perméabilité capillaire. On a également noté, la constriction du sphincter sus-hépatique chez le chien (Mautner et Pick), comme dans le choc anaphylactique.

Modifications sanguines.

L'analogie se poursuit dans les troubles sanguins. Dale et Laidlaw constatent de la Leucopénie avec baisse des polynucléaires, de l'hyperglobulie, mais une augmentation des plaquettes. Au point de vue chimique, il y a un abaissement du taux du cholestérol (Cornell) une baisse des chlorures et des protéines du sang. (Zunz et Labarre). On note encore, une augmentation de l'azote total et de l'azote uréique (Hashimoto). Il y a une baisse du glycogène hépatique et hyperglycémie (Chamber et Thompson). Cette hyperglycémie diminue par atropinisation des vagues. *Par contre*, on ne note pas d'incrassabilité du sang (Loc. cit.). Nous avons repris cette recherche sur le cobaye. Nous avons noté une hypocoagulabilité sanguine après choc anaphylactique et une hypercoagulabilité du sang après choc histaminique.

Lésions histologiques.

Heinlein a constaté un parallélisme remarquable entre les lésions des chocs histaminiques répétés du lapin et celles du choc anaphylactique. Il insiste sur la réaction endothéliale des vaisseaux. Minouchi a fait des constatations semblables chez le cobaye. Nous-mêmes avons étudié les lésions du choc histaminique du cobaye. Nous les avons constatées semblables à celles de l'anaphylaxie, au niveau du poulmon, du foie et des reins. Dans le poulmon on note une distension alvéolaire extrême, avec rupture des parois. Un certain épaississement des parois alvéolaires qui ont résisté, avec dilatation des capillaires. Il y a une certaine tur-

gescence des cellules de revêtement des parois alvéolaires, elles font saillie dans la lumière de l'alvéole. Dans les bronches, dont le calibre est diminué et la muqueuse plissée, on note la présence du mucus. Entre les lésions d'emphysème aigu et les bronches, au pourtour de celles-ci, on note des plages d'atélectasie par épaissement des parois alvéolaires.

Dans le foie les cellules sont mal colorées, entre les travées cellulaires, on constate la présence d'exsudat. Les capillaires sont dilatés, les veines gorgées de sang.

Au niveau des reins on retrouve, la même similitude que dans le foie, avec les lésions du choc anaphylactique.

Action empêchante de divers agents pharmacologiques.

Si Houssay et Cinconni n'ont pas constaté d'effets de l'atropine sur la constriction bronchique d'origine histaminique, par contre Schenk a constaté que 1 mmgr $1/2$ d'adrénaline annule l'effet de 15 mmgr d'histamine.

Comme lors de l'injection déchaînant l'anesthésie à l'éther, à l'uréthane, au chloralose, a un effet protecteur contre l'histamine.

En résumé, il y a une ressemblance extrême entre les manifestations de l'anaphylaxie aiguë et les réactions à l'histamine ; cette analogie a encore plus d'intérêt depuis que l'on a fait preuve de la libération d'histamine ou plus exactement de substance histaminique dans des organes divers (poumons et foie) au cours du choc anaphylactique.

Libération d'histamine par le foie du chien au cours du choc anaphylactique.

Manwaring a constaté, dans le liquide de perfusion d'un foie isolé, éprouvé par la protéine sensibilisante, la libération d'un poison anaphylactique qui agissait sur une anse intestinale de cobaye, comme l'histamine. Dragstedt, a retrouvé, dans la lymphe et dans le sang des veines sus-hépatiques, ce poison. Avec ses collaborateurs, ils en ont fait une étude complète et ont pu conclure que cette substance avait tous les caractères de l'histamine.

Libération d'histamine par le poumon isolé du cobaye.

Reprenant une expérience de Dale et Laidlaw, de Manwaring et Kushama, — Bartoch, Feldberg et Nagel ont étudié le liquide de perfusion à sa sortie de l'organe qui a réagi par un broncho-spasme à l'antigène présent dans le liquide de perfusion. Ils ont montré, comme Dragstedt pour le foie, que ce liquide contenait une substance semblable à l'histamine. Ces résultats ont été confirmés par Spinelli, sur le poumon *in vivo*, par Dally Peat et Schild. De plus, Dally et Schild, ont fait la preuve que la substance H de Bartoch et Felderg, était semblable à l'histamine, puisque inactivée par les préparations d'histaminase.

Récemment, Ungar, Parrot et Bovet, ont montré que l'intestin isolé du cobaye avait sa contraction inhibée par le 933 F, soit en l'éprouvant avec une solution d'histamine témoin, soit en l'éprouvant avec le liquide de perfusion d'un poumon isolé de cobaye. Ces expériences n'ont pas seulement caractérisé l'histamine, mais elles ont pu la doser par ses effets physiologiques dans les liquides de perfusion et calculer l'équivalent histaminique libéré au cours de l'anaphylaxie.

Libération d'histamine au cours du choc anaphylactique sur l'animal in toto.

Manwaring avait montré que le choc anaphylactique était transmis d'un chien à l'autre par circulation croisée, et que le sang d'un chien sensibilisé et éprouvé déterminait des contractions sur certains organes (intestin, vessie) chez l'animal neuf et transfusé. Tinel, Ungar et Zerling, utilisant l'épreuve de l'hypersécrétion gastrique ont démontré que les effets observés étaient dus à la libération d'histamine. Mais Weill et Eagleston, puis Weill ont insisté sur la difficulté qu'il y avait à reproduire d'une façon régulière les expériences de Manwaring.

En résumé, la libération d'histamine semblerait donner une preuve dernière de l'identité du choc anaphylactique et du choc histaminique. La protéine agirait en libérant de l'histamine. Cette libération se ferait au niveau des organes particulièrement sensibles (foie chez le chien, pou-

mons chez le cobaye) et l'histamine ainsi libérée agirait à distance déterminant des troubles susceptibles d'entraîner la mort. *Mais il y a des différences entre les deux chocs qu'on ne peut méconnaître et qui montrent que l'histamine n'est pas seule à agir.*

Différences entre l'action de l'histamine et celle de l'antigène.

Chez le chien, l'hypotension du choc anaphylactique est plus intense et plus durable que celle du choc histaminique. Le flux de lymphé dans le canal thoracique est plus abondant.

Au cours du choc histaminique, il n'y a pas d'hypothermie comme dans le choc anaphylactique.

Le sang histaminique est plutôt hypercoagulable qu'incoagulable.

Si on pratique un choc anaphylactique chez un chien dont la moitié postérieure du corps a été supprimée par ligature, la mort après un choc anaphylactique, se produit comme chez le témoin. Il n'en est pas de même du choc histaminique qui n'est pas mortel dans ces conditions. (Manwaring).

Nous-même, au cours du choc histaminique du cobaye, avons constaté très régulièrement, que la vaso dilatation abdominale du choc histaminique est bien différente de la vaso dilatation intense du choc anaphylactique. Au cours du choc histaminique, l'état des vaisseaux est tout à fait semblable à celui des animaux morts par asphyxie. On note une turgescence des artères et des veines du mésentère, sans dilatation artériolaire et sans teinte ecchymotique violette des parois des viscères creux de l'abdomen.

D'autre part, nous avons recherché les effets de l'atropine et du jeûne sur deux lots de cobayes.

Après injection d'1 milligr. d'atropine intra-péritonéale, les cobayes étaient éprouvés dans le quart d'heure suivant, avec la dose mortelle d'histamine et la dose minima mortelle de sérum de cheval. Tous les cobayes traités par l'histamine moururent comme les témoins ; des six cobayes traités par le sérum de cheval, deux survécurent, deux firent un choc très prolongé, deux moururent comme

les témoins. Dans les conditions où nous nous sommes placé, l'atropine a protégé partiellement les cobayes contre le choc anaphylactique mais n'a pas empêché la mort par l'histamine.

Des cobayes à jeun depuis la veille ne résistent pas mieux que les témoins au choc histaminique.

Nous avons recherché si le choc anaphylactique et la désensibilisation spécifique protégeaient contre l'histamine. On sait que la protection obtenue par la désensibilisation spécifique est un des meilleurs critères de l'anaphylaxie. Voici les résultats obtenus :

Le choc histaminique ne protège pas contre le choc anaphylactique. Le choc anaphylactique ne protège pas contre le choc histaminique.

La désensibilisation spécifique ne protège pas contre le choc histaminique.

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Dale « in vitro ». Cet auteur a constaté qu'en éprouvant par l'histamine l'utérus de cobaye sensibilisé, celui-ci était capable de réagir à l'antigène après contact avec l'histamine et inversement après contact avec l'antigène l'histamine pouvait agir. Il n'en est pas de même lorsqu'un premier contact avec l'antigène est suivi d'un deuxième essai.

De ces résultats, on peut conclure que les cellules normalement sensibles à l'histamine restent sensibles après désensibilisation spécifique.

Comme la libération d'histamine a été prouvée d'une façon indiscutable au cours du choc anaphylactique, on est conduit à penser que la désensibilisation spécifique empêche cette libération d'histamine.

Ainsi l'histamine n'explique pas tous les éléments du choc anaphylactique. Quelle est donc la signification de cette libération d'histamine ?

1° La libération d'histamine n'est pas particulière au choc anaphylactique. Elle a pu être observée sur le poumon isolé du cobaye, après injection d'eau distillée (Dally Peat, Schild) après choc par injection de peptone ou de métaux colloïdaux (Ungar et Zerling). On peut donc conclure, de ces expériences, que l'histamine témoigne de l'ex-

citation de certaines cellules par les produits utilisés. Quelles sont les cellules en cause? Ce sont les expériences de Dally, Péat et Schild, qui vont nous fournir la réponse à cette question.

Faites sur le poumon isolé du cobaye, elles ont été réalisées avec une rigueur parfaite, une mise au point des appareils remarquable.

Tenant compte des observations de Dale, les auteurs ont ajouté au liquide de perfusion (solution de Locke) de l'oxygène et de l'adrénaline à petites doses, pour maintenir le tonus normal des vaisseaux. Ces recherches ont été menées parallèlement dans les mêmes conditions à Edimbourg et à Birmingham. Elles ont toutes donné les mêmes résultats, sinon quantitatifs, du moins qualitatifs. Ces auteurs ont constaté que certains produits ne libéraient pas d'histamine comme la protéine sensibilisante. Parmi ceux-ci, le chlorure de baryum, qui donne chez le cobaye un choc pseudo-anaphylactique, détermine sur le poumon isolé du cobaye une broncho-constriction et une vaso-dilatation plus importante que celles dues à la protéine sensibilisante. On peut donc tirer de cette expérience, la conclusion que l'histamine n'est pas libérée par la musculature lisse des vaisseaux et des bronches.

Nous avons vu que l'excitation des nerfs sensitifs, libérés de l'histamine (Lewis et Marwin, Tinel et Ungar), il semblerait donc que l'histamine libérée au cours de la perfusion du poumon provient de l'excitation des nerfs sensitifs vasculaires par l'antigène.

La libération de l'histamine semble être le test de l'excitation sensitive des nerfs vasculaires; l'histamine est le transmetteur de cette excitation aux capillaires qu'elle dilate et aux bronches qu'elle contracte. *Le test histologique de cette action sur les bronches, dans le choc anaphylactique, est l'emphysème aigu.*

De l'ensemble des troubles physio-pathologiques et des lésions observées, nous avons pu conclure que l'essentiel du choc anaphylactique était une réaction des appareils périphériques du système autonome. Certains de ces troubles ont permis d'incriminer le para-sympathique et l'étude du choc cholinique a contribué à faire la preuve de cette réaction para-sympathique directe ou réflexe.

L'étude de la libération de substances histaminiques et des réflexes nés des parois vasculaires a montré que l'excitation para sympathique était précédée, conditionnée, complétée par une excitation des nerfs sensitifs vasculaires. Un essai de synthèse du choc anaphylactique est maintenant possible. Avant d'essayer cette synthèse, il nous faut souligner son caractère provisoire et relatif.

Nos connaissances sur l'acétylcholine sont plus certaines que celles sur l'histamine. Le rôle de l'acétylcholine est admis par la très grande majorité des auteurs. Sa libération, sa destruction par un enzyme spécifique s'accorde avec le rôle qu'on lui fait jouer; elle est comme l'hormone du para-sympathique.

Il n'en est pas de même de l'histamine. La libération de cette base aminée semble prouvée à partir de certains organes ou de certaines catégories de cellules, mais il n'a pas été démontré que la destruction de l'histamine ainsi libérée se fait dans les conditions de fonction imparties aux cellules réceptives. Pour échapper à cette critique, Dale a proposé, en 1926, d'attribuer un rôle à l'histamine à l'état pathologique. Mais où est la limite entre ces deux états ?

Il y a plus. Dans les conditions où a été démontrée la libération d'histamine par le foie du chien au cours du choc, Manwaring a trouvé que le foie de cobaye libérait une substance antagoniste de l'histamine vaso-constrictive et hypertensive.

Grant et Jones, provoquant l'effet Lewis par friction sur la muqueuse linguale de la grenouille, font la preuve de la présence d'une substance analogue à l'histamine, mais celle-ci est inactive chez la grenouille.

Anrep et Gaddum, Anrep Talaat et Gaddum ont mon-

tré la libération de l'histamine lors de la contraction du cœur ou du muscle strié, mais ils soulignent que la présence d'histamine ne peut être prouvée qu'après élimination de l'adénosine; cette base aminée a des propriétés voisines de celles de l'histamine, et certains auteurs ont pu l'incriminer dans les chocs traumatiques aux lieu et place de l'histamine. (Il *Drury Physiological Review*, 1936.)

Ces remarques, ajoutées aux incertitudes que nous avons signalées plus haut dans l'appréciation de l'histaminémie, montrent qu'on ne saurait conclure des variations du taux d'une base aminée dans le sang périphérique à sa libération dans un organe donné. A plus forte raison, cette variation ne peut servir à préciser la nature d'un fait pathologique.

Dans l'essai de reconstitution du choc qui va suivre, nous emploierons le terme de « substances histaminiques ».

Cette dénomination vague ne préjuge pas de la nature chimique du corps libéré. Elle indique seulement une parenté d'ordre pharmacologique.

Ajoutons que les substances histaminiques libérées, même en excès dans le poumon par exemple, n'ont vraisemblablement pas d'action à distance, *car cette action implique l'existence de cellules réceptives*.

Enfin, les substances histaminiques libérées dans le poumon d'un animal peuvent être différentes de celles libérées dans l'intestin du même animal.

Si les recherches à venir confirment les connaissances acquises, on connaîtra sans doute un nombre important d'effecteurs chimiques, chacun d'eux lié à l'activité d'un groupe de cellules homologues.

Cette variété, cette diversité des effecteurs est en accord avec la conception des grands physiologistes qui ont le plus étudié le système neuro-végétatif. Ils l'ont dénommé système *autonome* en raison de son indépendance par rapport au système de la vie de relation, *en raison de l'autonomie relative des plexus et appareils locaux*. Du fait de cette autonomie locale, une lésion due à l'atteinte des nerfs végétatifs d'un organe donné peut se produire de deux manières. L'excitation qui lui a donné naissance peut

venir des centres nerveux, et retentir sur les appareils locaux, mais aussi elle peut être en rapport avec une excitation directe ou réflexe sans participation des centres, portant sur les appareils locaux eux-mêmes. Il semble qu'il en soit ainsi au cours du choc anaphylactique.

CHAPITRE III

ESSAI DE SYNTHÈSE DU CHOC ANAPHYLACTIQUE

Dans les conditions habituelles de pénétration de l'antigène, celui-ci arrive par voie veineuse dans le cœur droit. Il parcourt ensuite le poumon; la plus grande partie se retrouve dans les veines pulmonaires, mais plus diluée. (Marwaring.) Il est ensuite lancé dans la grande circulation au contact des zones vaso-sensibles, dont les premières rencontrées sont les zones carotido-aortiques.

Au niveau du poumon. — L'antigène détermine une violente excitation des terminaisons sensibles des vaisseaux et des capillaires d'où libération de substances histaminiques. Celles-ci agissent :

1° sur les bronches, qui se contractent, d'où une dyspnée analogue à celle de l'asthme avec une hyper-sécrétion bronchique. L'intensité de la dyspnée détermine des distensions et ruptures alvéolaires; les images d'emphysème suraigu sont les témoins de cette action sur les bronches.

2° Elles dilatent les capillaires, accroissent la perméabilité de leurs parois. Si le choc se prolonge quelque peu, on peut observer de l'œdème des parois inter-alvéolaires et inter-lobulaires et une exsudation de sérosité dans les alvéoles.

3° Il est vraisemblable que l'excitation sensitive directe provoque en même temps, par réflexe d'axone, une libération d'acétylcholine dilatant les artérioles.

4° Sur les veines et les artères, les substances histaminiques libérées en excès déterminent une constriction bientôt effacée par la stase sanguine de l'asphyxie et du collapsus cardio-vasculaire.

Au total, la seule excitation des fibres sensibles des endothéliums vasculaires du poumon a réalisé les conditions les plus favorables à l'œdème et la congestion active du parenchyme.

Presque en même temps, l'excitation des nerfs vaso-sensibles, en particulier des nerfs de Cyon et des sinus carotidiens, provoque une nouvelle réaction par voie réflexe. Ce réflexe passe à travers les fibres du vague et les premières racines cervico-dorsales. Il accroît la striction bronchique, augmente la vaso-dilatation et par conséquent l'œdème et la congestion. (Heymans et Bouckaert, Dalsace, Ungar et Brincourt.) Le témoin histologique de cette action du vague d'origine réflexe est l'atélectasie engendrée par l'épaississement des parois alvéolaires congestionnées avec réaction histiocytaire. (Il est facile d'obtenir une atélectasie massive des poumons en excitant la vague au cou, comme l'ont fait Ungar, de Brincourt, ou en injectant dans les veines de l'acétylcholine, comme nous l'avons réalisé.)

A ces deux facteurs, local et réflexe, s'ajoute presque immédiatement la stase sanguine de l'asphyxie. Elle accroît la pression du sang dans les veines et même les artères, cette pression se transmet aux capillaires (Krogh, Hooker), d'où petites ruptures locales, extravagation des leucocytes et des globules rouges, possibilité d'hémorragies et d'infarctus. En résumé, au niveau du poumon jouent au moins trois facteurs pour déterminer les lésions:

- 1) l'excitation directe des vaso-moteurs, par les substances histaminiques;
- 2) l'excitation réflexe, dont l'effecteur chimique est l'acétylcholine;
- 3) l'asphyxie par spasme bronchique.

Dans les autres viscères. — Le même mécanisme jouera. L'excitation des nerfs sensitifs vasculaires détermine par voie réflexe une vaso-dilatation généralisée. Cette vaso-dilatation est inégale. Elle prédomine sur les veines, elle est moindre sur les artères (examen en série de mésent-

tères de cobayes morts de choc anaphylactique, comparés aux résultats d'examen faits sur des cobayes morts par asphyxie ou par intoxication strychnique).

A ces modifications vasculaires s'ajoutent une intense dilatation capillaire déterminée «in situ» par l'arrivée de l'antigène. En outre, les réactions de la musculature lisse vont déterminer des contractions intestinales, des contractions des muscles lisses péri-veineux sus-hépatiques qui vont augmenter la stase sanguine périphérique.

On conçoit que pour un organe donné, le degré de la réaction vasculaire sera variable et dépendra de la réplétion sanguine existant au moment où l'excitation surprendra les vaso-moteurs. Elle dépendra aussi de l'intensité de l'excitation locale.

Ces remarques font comprendre que la vaso-dilatation splanchnique prédomine tantôt sur les parties hautes du grêle, tantôt sur le colon. Chez certains animaux, le pancréas est lie de vin, chez d'autres il est à peine rosé. La congestion hépatique est variable. Il existe souvent des plages de coloration différente, les unes rouge vif, les autres plus sombres. On peut ainsi, dans une certaine mesure, préjuger des congestions active et passive.

Cet essai de reconstitution du mécanisme du choc anaphylactique conduit à classer les lésions.

Au niveau des poumons en particulier, les premières réalisées sont celles de l'emphysème aigu et de l'atélectasie et les lésions secondaires sont l'œdème séreux, l'exsudation albumineuse dans les alvéoles, l'extravasation cellulaire, les alvéolites leucocytaires, et enfin l'infarctus.

En quelques minutes chez le cobaye, en quelques heures chez le chien et l'homme, le parenchyme pulmonaire subit un bouleversement complet, mais la guérison peut être aussi rapide que le déclenchement de ces manifestations fluxionnaires. Nous verrons plus loin que ces lésions d'origine nerveuse sont très favorables à l'évolution d'une infection massive des bronches et du parenchyme.

Réaction d'immunité au cours du choc anaphylactique.

Nous avons vu qu'un certain nombre de modifications sanguines, dont les principales sont l'augmentation de l'azote total, la baisse du pouvoir antitryptique du sang, n'étaient pas directement en rapport avec la réaction nerveuse et apparaissaient comme les témoins d'un processus d'immunité. La protéolyse intense dont elles témoignent a été invoquée par nombre d'auteurs après Vaughan et Welcher pour expliquer par une intoxication protéosique ou polypeptidique le choc anaphylactique.

Le déroulement progressif de cette réaction fermentaire est peu en accord avec l'existence de chocs foudroyants. Souvent, on note que le choc s'apaise, alors que l'augmentation de l'azote du sang se fait plus importante. (Hashimoto.) Il se peut que les produits de la digestion protéolytique non éliminés par un foie et un rein très congestif, ajoutent à la gravité du choc. Mais on ne saurait considérer la protéolyse comme la cause du choc. Si l'on s'en réfère aux données de Manwaring sur la destruction de l'antigène, beaucoup plus rapide chez l'animal sensibilisé que chez l'animal neutre, la protéolyse apparaît comme une réaction de défense. Elle joue, non seulement contre la protéine déchainante, mais aussi contre les résidus protéiques présents dans l'organisme. Le taux de l'azote total est en effet trop élevé pour qu'il provienne de la seule destruction de l'antigène. Si la pénétration de l'antigène se fait lentement dans l'organisme, les manifestations bruyantes de l'anaphylaxie ne se produisent pas, on note seulement des troubles vaso-moteurs profonds, dont l'hypotension et la leucopénie sont les témoins en dehors de tout signe clinique. (Widal.)

On sait aujourd'hui que les pro-ferments peuvent être activés par de minimes modifications physico-chimiques des milieux où ils se trouvent, variations légères du pH, modifications du taux des électrolytes, de la dispersion du milieu. (In Waldschmitz Leitz et Northrop.) Ce sont là les troubles mêmes engendrés par la réaction vaso-motrice qui

suit le contact avec l'antigène. Lorsque ce contact se fait d'une façon progressive fragmentaire, grâce à l'immunité du revêtement cutané-muqueux, la réaction vaso-motrice apparaît elle aussi comme un processus d'immunité. Dans les conditions quelque peu artificielles et excessives de l'anaphylaxie, elle dépasse son but. (Besredka.) Chez la plupart des sujets, dont les muqueuses se défendent bien, cette réaction vaso-motrice sollicitée par de faibles excitations devient, en activant les ferments de l'organisme, l'auxiliaire des phagocytes et des anti-corps. La réaction nerveuse identifie l'antigène et coordonne les moyens de défense. (Travaux de Dale, de Wells, sur la détection d'infimes quantités de certaines protéines par l'anaphylaxie, travaux de Reilly.)

Au terme de ce travail expérimental, il faut remarquer que si la libération de substances histaminiques et d'acétylcholine a permis une analyse plus précise de la réaction neuro-végétative, elle constitue cependant *un phénomène secondaire*. Elle ne renseigne nullement sur les modifications qu'ont subies les cellules nerveuses et les fibres musculaires lisses à la suite de la sensibilisation.

La plupart des auteurs admettent aujourd'hui que la sensibilisation et ses conséquences sont essentiellement des phénomènes cellulaires. Les modifications humorales sont secondaires aux modifications cellulaires, et sans l'anaphylaxie passive elles nous échapperaient entièrement.

Il s'en faut que le choc anaphylactique se réduise à une réaction nerveuse et musculaire. Elle explique les symptômes. Elle peut entraîner la mort. Mais, pour que les différentes cellules répondent à l'excitation nerveuse par une activité sécrétoire ou fermentaire exagérée, il faut qu'elles aient été modifiées par la sensibilisation.

Nous avons tendance à faire jouer le principal rôle aux éléments qui réagissent le plus violemment ou dont la réaction est la plus accessible à nos moyens d'observation

et d'enregistrement, mais on ne saurait méconnaître qu'à des degrés divers, suivant leur rôle physiologique et leur affinité avec l'antigène, toutes les cellules de l'organisme participent à la réaction.

C'est dire que les théories explicatives de l'anaphylaxie basées sur un nombre limité de faits choisis par l'auteur de la théorie, sont pour le moins incomplètes et ne sauraient guère servir de point de départ pour des recherches nouvelles.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

APPLICATION AU MÉCANISME ET A LA PATHOGÉNIE DU CATARRHE SUFFOCANT

La broncho-pneumonie suraiguë a été dénommée catarrhe suffocant par Laënnec. Dans le traité de l'auscultation, il en fixe les principaux traits cliniques. Voici sa description :

« Catarrhe suffocant aigu des adultes et des enfants. — Cette variété du catarrhe pulmonaire aigu ne me paraît pas avoir fixé jusqu'ici l'attention des médecins. Elle est très rare chez l'adulte ; chez les enfants en bas âge, elle est plus commune, et souvent on la confond avec le croup. On la reconnaît au râle trachéal, que l'on entend à l'oreille nue, et à une suffocation imminente et telle que la face devient souvent livide. Le stéthoscope fait reconnaître, dans toute l'étendue de la poitrine, un râle muqueux bruyant et dont la matière est très liquide, et un mouvement du cœur très fréquent et ordinairement irrégulier. Cet accident est dû à un catarrhe aigu qui attaque la totalité et une très grande partie de la membrane muqueuse pulmonaire. Sa durée est de 24 à 48 heures ou, au plus, de quelques jours. Au bout de ce temps, ou le malade succombe, ou l'expectoration commence et fait cesser la suffocation, et le catarrhe prend alors la marche d'un catarrhe aigu ordinaire. »

Ailleurs, il dit : « L'absence de toux et les circonstances dans lesquelles survient le plus souvent le catarrhe

suffocant porteraient à croire que dans cette affection il y a paralysie de quelqu'une des puissances qui, dans l'état naturel, produisent l'expression de mucus pulmonaire. Il me paraît probable qu'il faudrait rechercher le siège de cet affaiblissement, dans les bronches et le tissu pulmonaire lui-même, car, comme nous venons de le dire, l'action des muscles inspireurs est plutôt augmentée que diminuée, au moins dans les commencements de l'attaque. »

Il rapporte l'observation d'une jeune femme de vingt-trois ans, arrivée prête à expirer, à l'hôpital, après trois jours de maladie, et guérie en douze heures, par son traitement, qui comprenait le tartre stibié à dose émétisante, les opiacés et la racine de belladone.

Après Laënnec, la description la plus remarquable du catarrhe suffocant est due à Rilliet et Barthez; ils donnent un historique très complet des travaux parus jusqu'en 1880. Ils rappellent qu'ils ont distingué la pneumonie lobaire de la pneumonie lobulaire, détaillent des différentes recherches anatomiques.

C'est l'atélectasie qui a la première intéressé les médecins (Joerg, 1832; Legendre et Bailly, 1844-46), puis la congestion active et passive. Enfin, Charcot et Trajanowsky ont donné, en 1878, la description du nodule péri-bronchique. Ils ont insisté sur l'infection bronchogène propagée de proche en proche. Depuis cette date, de très nombreux travaux ont été consacrés aux broncho-pneumonies de l'enfance. On trouve de bonnes descriptions du catarrhe suffocant, dans les leçons cliniques de Cadet, de Gassicourt, dans les articles de Comby, d'Hutinel et Passeau. Différentes publications de Ribadeau-Dumas et de ses élèves ont insisté sur l'infection par voie sanguinée, sur l'angio-alvéolite, qu'il convient de placer à côté de la broncho-alvéolite des classiques. Héraux, dans sa thèse, donne une description précise, claire et objective du catarrhe suffocant. Très récemment, enfin, notre Maître J. Cathala a insisté sur l'atteinte nerveuse qui provoque cet accident suraigu. Nous ne ferons guère que développer le thème de sa publication, en utilisant les notions acquises au cours de notre étude sur le choc anaphylactique.

DESCRIPTION CLINIQUE

Nous rappellerons la description de Rilliet et Barthéz, les traits les plus frappants relevés dans les différentes publications, et donnerons ensuite une observation personnelle :

« Broncho-pneumonie suffocante suraiguë. Catarrhe suffoquant. — Dans cette forme de la broncho-pneumonie, ce sont surtout les bronches capillaires qui sont affectées. Une sécrétion bronchique muco-purulente abondante a envahi une grande partie des petites bronches dans les deux poumons. Des fluxions rapides et violentes ont lieu, soit sur la muqueuse, soit sur le tissu pulmonaire. L'autopsie démontre en outre l'existence de rares noyaux d'état foetal ou d'hépatisation que l'oreille n'a pu reconnaître pendant la vie. Cette maladie offre, comme nous l'avons déjà dit, la plus grande analogie avec la trachéite grave. Un enfant, jeune encore, est depuis un ou plusieurs jours, sous l'empire d'une légère affection catarrhale ; ses yeux sont larmoyants ; ses narines coulantes ; son visage est un peu bouffi ; il tousse, mais ces symptômes ne donnent aucune inquiétude à ceux qui l'entourent ; la santé générale ne paraît pas compromise ; l'enfant joue dans les bras de sa nourrice, et s'il est plus âgé, il se livre, comme par le passé, aux amusements de son âge. Tout à coup, la scène change. Dans l'espace de quelques heures, d'un ou deux jours au plus, éclate un ensemble de symptômes formidables. La fièvre s'allume, la respiration s'accélère, la toux devient fréquente, quinteuse, sèche ; l'enfant est haletant, il respire haut et court, la respiration est saccadée, incomplète, les ailes du nez se dilatent largement, les traits expriment un haut degré d'angoisse dyspnéique, le regard est voilé. Couché sur le dos ou sur le côté, l'enfant a la tête renversée en arrière, toutes ses forces sont concentrées dans la dilatation des parois de la poitrine. Les autres parties du système musculaire sont dans l'affaiblissement ; c'est avec peine qu'on peut le mettre sur son séant, et alors sa tête

Bascule à droite et à gauche. En appliquant l'oreille sur la poitrine du malade, on entend partout, ou bien seulement la partie postérieure, du râle sibilant, abondant, sonore, ou bien un mélange de râles sibilants et muqueux. Le râle est quelquefois perçu à distance, comme chez les adultes asthmatiques; d'autres fois, l'air ne pénètre que d'une manière incomplète au delà des divisions moyennes des bronches. L'expansion vésiculaire n'est plus moelleuse, elle est remplacée par un sifflement inspiratoire, retentissement du bruit laryngo-bronchique. Dans des cas rares, un souffle bronchique superficiel et partiel indique la congestion pulmonaire qui s'est jointe à la congestion bronchique. La percussion est sonore; la peau, généralement chaude mais sans âcreté, est brûlante dans la paume des mains; le poulx dépasse 140, 160, 180 pulsations; la température monte à 40° et plus; la respiration est à 60, 70, 80. L'asphyxie apparaît imminente; la face est pâle ou marbrée de violet; les mêmes marbrures se retrouvent sur la peau des mains et des avant-bras; l'affaissement augmente; l'enfant devient somnolent ou agité de tressaillements; la respiration devient de plus en plus haute, difficile, accompagnée de stertoré bruyant, mais le cri et la voix restent clairs; la toux persiste plus ou moins fréquente, mais elle n'est ni rauque ni éteinte.

« Douze, vingt-quatre, trente-six heures se sont écoulées déjà depuis l'apparition des symptômes graves. Et, quoique la maladie semble avoir atteint son apogée, et la dyspnée ses dernières limites, quoiqu'une suffocation si continue et réellement strangulatoire paraisse incompatible avec la prolongation de la vie, on peut observer des symptômes plus fâcheux encore sans que la mort s'ensuive. Le poulx est alors d'une telle fréquence, qu'il est devenu incomptable. La respiration est stertoreuse au plus haut degré, tantôt accélérée, tantôt ralentie et saccadée. Les yeux se creusent, le visage se grippe, la toux se supprime, le cri s'éteint, l'œil devient strabique, latéralement ou en haut: des tressaillements agitent le front; des soubresauts des tendons secouent les avant-bras. Enfin, chez les très jeunes enfants, l'apnée est quelquefois si prolongée, que l'on peut croire qu'ils touchent à leur dernière heure. Et,

de fait, si la scène se prolonge encore quelques heures, elle se dénoue nécessairement d'une manière fatale. Pendant ce temps, la température, après s'être maintenue durant un temps variable à la hauteur considérable du début, subit quelquefois une certaine dépression suivie d'une ascension nouvelle peu de temps avant la mort. (Cadet de Gassicourt.)

« Les poussées congestives qui interviennent modifient la courbe thermique en lui imprimant des soubresauts plus ou moins violents. Si, au contraire, le retour à la santé doit avoir lieu, on voit les symptômes graves perdre graduellement de leur intensité, le pouls redevient perceptible; la respiration, qui s'était ralentie, s'accélère de nouveau puis se règle; la toux reparaît; le cri reprend de l'énergie; l'œil n'est plus voilé, la teinte asphyxique de la face fait place à une coloration plus naturelle. La somnolence disparaît, les forces s'affermissent. On peut faire asseoir l'enfant sans que la tête s'incline sur l'une ou l'autre épaule; cependant, le visage est encore bien fatigué et bien amaigri. Si l'on avait perçu du souffle bronchique superficiel, il disparaît, mais on entend encore pendant un, deux ou trois jours du râle sous-crépitant rare, quelques simples craquements ou du râle sibilant. La fréquence du pouls et de la respiration est beaucoup moins marquée, mais il y a encore un peu de chaleur dans la paume des mains, et un léger état fébrile irrégulier et rénitent; somme toute, on voit persister pendant quelques jours les symptômes d'une fièvre catarrhale légère, ou d'un simple rhume. Il est remarquable de voir avec quelle rapidité s'établit la guérison; les enfants passent de la maladie à la santé sans l'intermédiaire d'une longue convalescence. La courbe thermique, après avoir subi un certain nombre d'oscillations dues aux poussées congestives, se caractérise par une défervescence brusque qui ramène en un jour ou deux la température à la normale. S'il était permis d'établir des périodes dans une maladie qui marche avec une aussi grande rapidité, on pourrait, dans le cas où elle se termine par le retour à la santé, en distinguer trois : une période de prodromes, une période d'augmentation de danger, une période de déclin. La première manque très rare-

ment; sa durée, très variable, oscille d'un à plusieurs jours; la seconde, *très courte, compte de un à trois jours*; la dernière n'est guère plus longue, *elle se termine en deux ou cinq jours*.

« Si la maladie se termine par la mort, la troisième période manque. Les symptômes vont s'aggravant, l'altération des traits devient profonde, le pouls insensible, la toux étouffée, la face pâle ou violette, la dyspnée tantôt extrême, tantôt remplacée par un retentissement stertoreux ou par une apnée complète. Il y a des alternatives d'assoupissement et d'agitation. La mort est causée par l'asphyxie ou bien, chez les jeunes enfants, elle est hâtée par des symptômes nerveux et en particulier par une attaque d'éclampsie.

« Cette maladie, effrayante et grave, se termine souvent par la mort, surtout à l'hôpital et lorsqu'elle survient chez des enfants déjà malades. On peut cependant obtenir la guérison chez les enfants robustes, antérieurement bien portants et placés dans de bonnes conditions hygiéniques.»

Telle est l'admirable description de Rilliet et Barthez. Ailleurs, ils insistent sur l'anxiété du petit malade, sur l'altération du facies dès le début des accidents. Ils disent : « Dans la forme suffocante suraiguë, le pouls, quelquefois difficile à compter, est d'une extrême fréquence à une époque très voisine du début. Ces caractères sont d'autant plus prononcés, que l'enfant est plus jeune ; il va s'accélégrant constamment, et d'assez plein et régulier il devient dans les formes fatales, petit, tremblotant et irrégulier. »

L'asphyxie suraiguë s'accompagne donc d'emblée d'un retentissement circulatoire, dont la cyanose, l'accélération extrême du pouls sont, au début, les témoins les plus certains.

Dans toutes les descriptions, on retrouve les mêmes éléments.

Comby note : « Après une phase de coryza sans signes bronchiques, tout à coup une oppression formidable avec polypnée, tirage sus-sternal épigastrique apparent, en même temps que le pouls s'accélère à 180-200 pulsations. »

Depuis l'époque de Laënnec, les auteurs notent la pos-

sibilité de guérison avec une convalescence très rapide à la façon de « l'asthme ». (Rutinel et Cayla.)

Parfois, après une phase paroxystique d'asphyxie, évolue une broncho-pneumonie pseudo-lobaire ou en foyers disséminés. (Hutinel et Paiseau.)

Lorsque la mort se produit, elle a lieu en quelques jours, parfois quelques heures, avant que les lésions suppuratives et destructrices des bronches aient pu se produire. (Hutinel et Paiseau.)

Dans l'observation que nous rapportons, on retrouve les mêmes caractères de début brutal, après une infection rhino-pharyngée banale, la même évolution suraiguë progressivement croissante. Pendant six mois d'internat à Trousseau, il a été observé cinq cas de catarrhe suffocant, dont un au cours d'une coqueluche et un autre au cours de la rougeole. Toutes les observations se ressemblent, et a-t-on assisté une fois à ce drame, on ne saurait l'oublier ; on le reconnaît au premier coup d'œil ; l'échéance fatale apparaît imminente, les traitements habituels paraissent devoir rester sans effet. Se remémorant les intuitions des grands classiques, on en vient à se demander si une action pharmacologique suffisamment puissante ne pourrait pas interrompre la progression menaçante de l'asphyxie. Voici notre observation, qui nous a permis de recueillir des documents anatomiques :

« R... Marie, âgée de trois ans, entre le 27 juin, à 16 heures, meurt à 22 heures. Malade depuis le matin, elle présentait depuis deux jours un peu de toux et de coryza ; elle n'a aucun antécédent, aucune tare antérieure. On ne retrouve pas la notion d'hérédosyphilis. Brusquement, l'enfant a présenté une dyspnée considérable ; elle est menée à l'hôpital, en état d'asphyxie avancée ; la face est pâle, tuméfiée, livide ; il existe de la cyanose au pourtour du nez et des lèvres ; le regard de l'enfant exprime l'angoisse la plus profonde. La dyspnée est extrême ; on compte 70 respirations par minute ; le battement des ailes du nez est incessant ; il y a du tirage sus et sous-sternal. Les extrémités sont bleues et froides ; la température est à plus de 40°. Le pouls est incomptable, la tachycardie extrême, la tension

artérielle est à 6 environ. L'auscultation fait entendre des râles sibilants et ronflants disséminés dans les deux poumons avec des petits râles fins aux deux bases. Le ventre est ballonné. Pendant son court séjour à l'hôpital, l'enfant a deux selles liquides. Malgré un traitement très actif, ventouses scarifiées, oxygénothérapie, toni-cardiaques, l'enfant meurt à 6 heures.

A l'examen anatomique, on note que les poumons sont gonflés, oedémateux, parsemés de taches ecchymotiques et, en certains points, de noyaux infarctoïdes. Un fragment flotte à la surface de l'eau. La pression fait sourdre des bronches des mucosités. Il n'y a pas d'hépatisation ni de suppuration proprement dite. Le foie est congestif avec des plages de dégénérescence graisseuse. La rate, les reins sont très congestifs. On note une tuméfaction importante des ganglions mésentériques. Le cœur est normal, le cerveau et le cervelet sont congestifs et en mauvais état, par suite des altérations cadavériques.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Lésions des poumons.

Rilliet et Barthéz disent : « Dans la forme suraiguë, les lésions bronchiques dominant. Elles sont étendues, nombreuses, variées; un mucco-pus abondant, épais ou aéré remplit les bronches capillaires et même les alvéoles dans une grande partie des deux poumons. L'organe est violacé, gorgé de sang; les noyaux d'hépatisation manquent ou sont en très petit nombre. Il semble que l'hépatisation n'ait pas eu le temps de se produire. Les poumons restent volumineux, souples, crépitants, plus légers que l'eau. »

Rilliet et Barthéz admettent l'origine bronchique des accidents, les lésions pulmonaires n'ayant pas eu le temps de se produire; cependant, ils apportent des observations où le catarrhe bronchique est simultané ou peut-être même postérieur à l'altération du parenchyme. Ils classent les lésions en lésions accessoires, comprenant l'emphysème et l'atélectasie, et en lésions essentielles ou inflammatoires, qui renferment la congestion, l'hépatisation, la splénisa-

tion, les lésions du tissu conjonctif et des vaisseaux. Ils font de ces lésions une longue description macroscopique.

Ils insistent sur l'atélectasie, qui reconnaît suivant eux trois mécanismes principaux :

- la fluxion active,
- l'hypostase,
- l'obturation bronchique.

Avec Balzer, l'atélectasie leur apparaît comme précédant l'inflammation proprement dite.

L'*emphysème* occupe le sommet de l'organe ou son bord tranchant; il est moindre au voisinage des nodules péri-bronchiques, plus souvent vésiculaire qu'inter-alvéolaire; il peut être sous-pleural.

La *congestion active* est toujours latente; elle diminue après la mort (Damaschino); elle joue une part très active dans l'atélectasie, par la dilatation des vaisseaux. Elle envahit de larges surfaces dans le catarrhe suffocant. Elle donne des ecchymoses sous-pleurales et peut aller jusqu'à la production de véritables infarctus.

L'*hépatisation* prédominant au voisinage des petites bronches suit la congestion.

Autour des bronchioles, se trouvent les nodules péri-bronchiques, dont certains sont abcédés si la maladie a duré assez longtemps.

Rilliet et Barthez insistent beaucoup sur le point de départ bronchique de l'infection, mais admettent que l'état foetal du poumon peut prédominer et coexister avec un catarrhe peu avancé des bronches dans les formes suraiguës, comme l'avaient montré Legendre et Bailly.

Comby insiste sur l'absence de grains jaunes et d'hépatisation dans le catarrhe suffocant; il souligne l'importance de la congestion, signale que les bronchioles sont pleines de pus. Comme Rilliet et Barthez, il met au premier plan l'atélectasie, qu'il explique par une congestion passive. Il indique la possibilité d'œdèmes, d'exsudat albumineux dans les alvéoles; il décrit l'*emphysème* aigu, qui peut être non seulement pulmonaire et sous-pleural, mais aussi médiastinal.

Héraux signale de même dans la broncho-pneumonie

surâiguë, l'absence de foyer hépatisé, l'absence de foyer largement suppuré. Il décrit successivement les lésions des bronches et du parenchyme.

Les bronches sont le siège d'une inflammation, qui affecte divers degrés : catarrhale, mucco-purulente, ou dans les bronchioles, suppurées.

La muqueuse est plus ou moins altérée, elle peut être desquamée et très rarement ulcérée, le chorion est toujours intact.

L'inflammation de la péri-bronche affecte des degrés variables : avec dilatation capillaire et artériolaire, œdème du tissu cellulaire, extravasation cellulaire. Elle est toujours plus accusée au niveau de la limitante externe que de la limitante interne. Entre l'inflammation endo-bronchique et la péri-bronche, les éléments de la paroi bronchique sont remarquablement peu altérés.

Les lésions parenchymateuses offrent à l'observation, trois degrés d'alvéolite : une alvéolite congestive et œdémateuse ; une alvéolite épithéliale et leucocytaire, une alvéolite suppurée.

Héraux insiste aussi sur la congestion des parois alvéolaires, la dilatation des capillaires et des lymphatiques la turgescence des cellules des parois, qui pointent dans l'alvéole. Cette congestion alvéolaire dans certaines zones, peut déterminer, comme y insistaient déjà Rilliet et Barthé : l'atélectasie. Il y a peu de lésions des gros vaisseaux.

L'emphysème est noté, il résulte des distensions et ruptures alvéolaires dues à la dyspnée ; il n'est nullement vicariant.

Si on classe les lésions suivant leur topographie, on peut distinguer, suivant Héraux, deux types de catarrhe suffocant. L'un où les lésions bronchiques ne s'accompagnent pas de lésions alvéolaires importantes, il y a seulement quelques zones de congestion, d'atélectasie et d'emphysème, l'autre où les lésions bronchiques s'accompagnent de lésions alvéolaires, beaucoup plus marquées et aussi évoluées que les lésions bronchiques. Malheureusement, Héraux ne nous renseigne pas sur la durée moyenne d'évolution de ces deux types, notion qui aurait une cer-

taine importance pour établir la chronologie des lésions.

L'examen anatomique que nous avons fait de notre cas ne fait que confirmer l'excellente description de Héraux. Il nous a servi, pour retrouver dans le parenchyme pulmonaire, remanié si rapidement par l'infection et l'asphyxie, les témoins de l'atteinte nerveuse.

Le catarrhe suffocant, observé au cours de la rougeole, de la grippe, de la coqueluche, comporte surtout des lésions alvéolaires et une congestion hémorragique.

Lésions des autres organes

Les lésions pulmonaires ne sont pas isolées, il y a une congestion hépatique importante qui s'accompagne souvent de dégénérescence graisseuse. On peut voir une congestion rénale, splénique. Hutinel, chez les tout jeunes enfants, signale une tuméfaction des plaques de Peyer.

En résumé, il s'agit plus d'une maladie générale que d'une maladie pulmonaire. La gravité de l'évolution suraiguë, contraste souvent avec les lésions infectieuses, bronchiques ou pulmonaires, en somme discrètes. Non seulement cette affirmation repose sur l'existence de lésions diffuses, mais aussi sur les signes cliniques. La prostration, l'anxiété, l'angoisse du petit malade, la possibilité de convulsions, d'érythèmes infectieux, indiquent assez que le poulmon n'est pas le seul intéressé. Soulignant les deux éléments essentiels du tableau clinique, c'est à juste titre que notre maître J. Cathala, a pu dire qu'il s'agissait d'une asphyxie avec collapsus.

Etiologie

La cause du catarrhe suffocant est l'infection. Dans la majorité des cas, elle se fait par voie bronchique. Elle se propagerait de proche en proche, jusqu'aux plus petites ramifications bronchiques où elle prédomine et au parenchyme environnant. Dans d'autres cas, elle se fait au cours d'un véritable état septicémique, par voie sanguine, les témoins histologiques de ce mode d'infection sont : l'angioalvéolite de Ribadeau-Dumas, des embolies microbiennes,

des thromboses de petits vaisseaux. Cette infection par voie sanguine, s'observe au cours de la rougeole, de la grippe, de la coqueluche, dans les broncho-pneumonies secondaires à une infection ombilicale (Bonnaire et Durrante), à une gastro-entérite (Sevestre, Lesage et Guillemot).

La rapidité de l'évolution, la gravité habituelle du catarrhe suffocant, font incriminer une infection très virulente. Si cette opinion est justifiée, dans les broncho-pneumonies suraiguës des épidémies de crèches (Hutinel), par contre, elles ne sauraient s'appliquer aux cas primitifs qui sont les plus fréquents. L'étude microbiologique des catarrhes suffocants n'a jamais mis en évidence que des microbes, très banaux. Dans certains cas on a trouvé du pneumocoque et du streptocoque isolés, plus souvent existe une flore poly-microbienne, où on trouve : pneumocoque, streptocoque, bacille de Pfeiffer, staphylocoque, parfois même colibacille. La virulence de ces infections est difficile à apprécier et on ne saurait faire état, pour en fixer le degré de l'inoculation à l'animal. L'absence de parallélisme est fréquent, entre les infections humaines et les infections expérimentales.

Il n'existe pas de circonstances qui pourraient faire penser à une virulence excessive des germes en cause. Le catarrhe suffocant est précédé d'un coryza, d'une rhino-bronchite des plus banales. Souvent, l'enfant est seul dans sa famille à présenter un catarrhe rhino-pharyngé, il n'y a pas de petites épidémies de grippe saisonnière dans son entourage ; le catarrhe rhino-pharyngé qu'il présente n'a pas de caractère contagieux ; Il y a donc une disproportion flagrante entre l'agression infectieuse et la gravité des accidents, leur allure suraiguë, la brusquerie de leur début. L'infection observée ne saurait à elle seule expliquer les accidents, il faut recourir à une autre explication, aussi a-t-on incriminé depuis longtemps déjà, l'anaphylaxie. Une sensibilisation antérieure semble nécessaire pour rendre compte du déclenchement des manifestations asphyxiques.

ANALOGIE ENTRE LES SYMPTOMES DU CATARRHE SUFFOCANT ET DU CHOC ANAPHYLACTIQUE

Comme le choc anaphylactique, le catarrhe suffocant est déclenché par une cause disproportionnée avec les accidents engendrés. Comme dans le choc, ces accidents sont d'emblée très intenses. Tous les auteurs sont d'accord à ce sujet :

« En quelques heures, un ensemble de symptômes formidables se déclarent » (Rilliet et Barthez).

« Tout à coup, une oppression formidable se déclenche » (Comby).

Comme dans le choc, on observe une asphyxie avec collapsus cardio-vasculaire.

Comme dans la réaction anaphylactique, la guérison si elle se fait, est rapide (le catarrhe suffocant peut guérir à la façon d'une crise d'asthme) (J. Hutinel).

Cette ressemblance clinique va de pair avec des lésions anatomiques identiques.

En effet, si l'on fait la part des lésions cadavériques, si l'on songe que la maladie chez l'enfant a duré 24 à 48 heures au moins, que par conséquent, il peut y avoir des lésions secondaires importantes dues à l'asphyxie et au développement de l'infection, on retrouve les mêmes lésions pulmonaires.

Comme dans le choc, il y a de l'emphysème aigu surtout marqué loin des bronches, et qui peut être masqué par la congestion et l'atélectasie. Comme dans le choc, il y a de l'atélectasie, elle est due à l'épaississement considérable des parois alvéolaires, bien plus qu'à l'obstruction bronchique. Sur une coupe de choc prolongé quelques minutes chez un cobaye, on voit en effet, ces plages de densification pulmonaire semblables à celles qu'on retrouve sur les coupes de catarrhe suffocant. Nous savons maintenant que cette atélectasie est bien due à une 'congestion' active, comme le pressentaient Rilliet et Barthez et d'autres auteurs. Elle peut être engendrée par une excitation des vaso-moteurs locaux (Benedetti, Viola, Jacobeus) ou encore par

réflexe parti des parois bronchiques (Reinhardt, in thèse Chadourne), elle ne nécessite aucunement pour se produire, d'obstacle bronchique. Chez le cobaye, nous avons pu obtenir une atélectasie massive par injection intraveineuse d'acétylcholine excitant les vagues ou par excitation d'un X au cou, comme l'ont fait Ungar et Brincourt. L'emphysème et l'atélectasie considérés par Legendre et Bailly, Balzer, comme les premiers en date s'observent seuls dans les chocs suraigus que nous avons déclenchés. Mais si on produit un choc prolongé durant une demi-heure à une heure, par injection d'une grosse dose de sérum sensibilisant dans le péritoine, on note en outre des ecchymoses sous-pleurales, une congestion alvéolaire importante avec exsudation albumineuse, desquamation cellulaire, et surtout — c'est là un fait capital — une hypersécrétion du mucus bronchique. Rappelons qu'au cours de la perfusion du poumon isolé de cobaye, avec la protéine sensibilisante, on a pu obtenir par la trachée un véritable flot de liquide séreux et de mucus (Manwaring).

On peut conclure que les lésions élémentaires du catarrhe suffocant, sont d'origine nerveuse, parce qu'elles sont très semblables à celles du choc anaphylactique. Ces lésions demandent seulement quelques heures pour se produire. Les lésions inflammatoires demandent plus de temps. Cette identité lésionnelle s'observe aussi au niveau du foie et des reins. Ils sont congestifs, on note entre les travées des cellules hépatiques qui sont mal colorées, la présence d'œdème, en d'autres points, existe une congestion asphyxique. Au niveau du rein, même aspect trouble du protoplasma des cellules, des tubes contournés, mêmes infiltrations œdémateuses et cellulaires inter-tubulaires, auxquelles s'ajoute une congestion manifestement due à l'asphyxie. Ces lésions hépatiques et rénales rappellent de très près les lésions que nous avons signalées au cours du choc. Les différences que l'on peut observer s'expliquent aisément, répétons-le, par la durée différente des accidents.

En résumé, il y a entre le choc anaphylactique et le catarrhe suffocant, une similitude clinique et lésionnelle. *On peut donc considérer le catarrhe suffocant comme un*

choc neuro-végétatif périphérique à prédominance respiratoire.

Peut-on pousser l'analogie plus loin et démontrer la nature anaphylactique du catarrhe suffocant ?

La nature anaphylactique du catarrhe suffocant est seulement probable. Marquezy et Mlle Ladet, ont rappelé que la théorie anaphylactique, avait été soutenue pour expliquer la mort rapide du nourrisson au cours de l'eczéma (Hutinel, Fehr, Lesné, Lereboullet, Hudelot).

Ombredanne, Canuyt, Téracol, ont également incriminé l'anaphylaxie pour expliquer le syndrome pâleur et hyperthermie. Il est donc permis de rechercher la nature anaphylactique du catarrhe suffocant qui est le très proche parent de ces syndromes malins.

Pour démontrer cette hypothèse, Hutinel a recherché la leucopénie au cours de broncho-pneumonies suraiguës. Il a seulement trouvé de la leucocytose, il est rare que l'observation clinique permette dans ses manifestations d'évolution si rapide, de recueillir un symptôme aussi fugitif que la leucopénie. Il faut donc se demander s'il n'existe pas un autre moyen d'apporter une preuve décisive. On ne saurait incriminer, en l'occurrence, qu'une anaphylaxie microbienne. Celle-ci est possible quoique difficile à réaliser au laboratoire (Kraus et Doerr, Delanoe, Hollobuth). On peut observer une anaphylaxie microbienne active et une anaphylaxie microbienne passive (Kraus, Briot et Dopfer).

Pour faire la preuve de cette anaphylaxie, il faudrait pouvoir utiliser l'épreuve de Prausnitz-Kustner, en utilisant le sérum de sujets atteints de catarrhe suffocant. Il nous paraît qu'une pareille recherche ne doit pas être tentée. Il ne serait guère possible de trouver des sujets neufs au pneumocoque ou au streptocoque, agents habituels du catarrhe suffocant ; l'injection intradermique de sérum risquerait de provoquer des accidents, l'injection seconde, avec un extrait microbien, même atténué, apparaît plus dangereuse encore.

L'anaphylaxie passive de l'homme à l'animal ne peut guère être utilisée, étant donné l'inconstance de ses résultats.

La nature anaphylactique des accidents est seulement possible.

Mais il faut remarquer que chez le nourrisson, au système neuro-végétatif essentiellement instable, aux réactions excessives, une sensibilisation antérieure n'est pas nécessaire pour que se produise, à l'occasion d'un contact microbien, cet état de choc à prédominance respiratoire. Arthus a montré que les symptômes de l'anaphylaxie n'étaient pas d'une essence particulière. Ils s'observent après injection de l'antigène chez *l'animal neuf*. On peut les objectiver par l'enregistrement graphique. Ils sont seulement infiniment moins intenses que chez l'animal sensibilisé.

D'autre part, dans les tout premiers mois de l'existence, il faut retenir la possibilité d'une anaphylaxie transmise de la mère à l'enfant.

Assurés de l'identité des mécanismes nerveux, nous pouvons donc essayer de reconstituer le mécanisme du catarrhe suffocant en le calquant sur celui du choc anaphylactique.

Mécanisme du catarrhe suffocant.

Chez un enfant présentant depuis quelques jours un catarrhe rhino-pharyngé, à la suite de modifications locales de la muqueuse, dont la nature et la cause nous échappent complètement, une certaine quantité de microbes passe dans la circulation veineuse. Des contacts antérieurs ont sensibilisé l'organisme à ces agents pathogènes. Cette agression infectieuse, insuffisante pour déterminer une septicémie, peut cependant provoquer, en passant à travers le poumon, une excitation nerveuse, cause d'asphyxie, et dans la circulation artérielle générale, une excitation des zones vaso-sensibles, cause de collapsus cardio-vasculaire.

Différents cas peuvent s'observer :

1) Si la quantité de microbes est très petite, la sensibilité de l'organisme modérée, il se produira un catarrhe suf-

focant, qui pourra guérir de lui-même. Les lésions d'emphysème et d'atélectasie s'effacent dès que s'apaise la réaction nerveuse, les microbes en circulation, trop peu nombreux sont rapidement détruits, comme la protéine sensibilisante au cours du choc, et l'infection broncho-pulmonaire est des plus modestes.

2) Dans d'autres cas, l'agression microbienne est plus importante! d'emblée, la réaction nerveuse sera assez brutale pour entraîner la mort par asphyxie suraiguë, sans que des lésions proprement infectieuses aient pu se développer.

3) Dans une troisième variété, l'organisme peut faire les frais de la réaction nerveuse, mais les lésions anatomiques qu'elle laisse après elle constituent des zones très favorables à la pullulation des microbes qui n'ont pas été détruits ou entraînés dans la circulation. Dans une certaine mesure, la topographie de ces lésions infectieuses sera commandée par la localisation des zones d'atélectasie et de congestion, que nous avons vu être dans le choc anaphylactique *péri-bronchiques*.

Au total, on constatera une sorte de balancement pour les processus lésionnels; le processus nerveux précède le processus infectieux et règle son intensité.

Ce dernier, par l'étendue de ses lésions, entretient l'asphyxie et, à l'état de collapsus, ajoute l'intoxication microbienne. Pendant qu'il évolue dans certaines régions du poumon, les lésions congestives non infectées s'effacent. (Rilliet et Barthez.)

Voici une observation recueillie dans le service de notre maître Jean Cathala, qui montre nettement par son évolution en deux phases de durée très inégale la succession des deux processus.

H... Marc, âgé de 2 mois 1/2, est apporté, dans la nuit du 7 au 8 janvier 1939, à l'hôpital Trousseau. Atteint d'un coryza léger depuis deux ou trois jours, il présente depuis deux heures environ une dyspnée intense et bruyante qui a inquiété les parents. En effet, l'enfant a une polypnée considérable, avec battement des ailes du nez et tirage sus et sous-sternal; il est cyanosé, les extrémités sont froides et

la température est à 35°2. L'auscultation montre, dans toute l'étendue du poumon, aussi bien en avant qu'en arrière, une pluie de râles de bronchite et de râles plus fins, prédominant aux bases. L'enfant est aussitôt réchauffé, il reçoit camphre, caféine, on pose quatre ventouses scarifiées, on donne un peu d'éphédrine par la bouche. Dès le lendemain matin, une amélioration sensible est obtenue. La dyspnée est bien moins vive, les ailes du nez battent seulement lorsque l'enfant s'agite, la cyanose a beaucoup diminué. La température est à 39°, mais le facies est moins inquiétant que durant la nuit. A l'auscultation, les signes diffus perçus quelques heures auparavant ont régressé. Il y a bien encore quelques râles dans les grosses bronches, mais il faut une auscultation attentive pour décèler un petit foyer soufflant dans le poumon gauche en arrière.

Pendant trois semaines environ, va se dérouler une infection pulmonaire et otitique grave dont l'enfant guérira finalement. On assiste à l'apparition d'une otite purulente bilatérale. Alors que le foyer pulmonaire gauche s'efface, on perçoit un nouveau souffle à droite. *A aucun moment, les symptômes paroxystiques du début, qui ont duré quelques heures, ne se reproduiront, malgré l'étendue de l'infection pulmonaire.*

Il ne semble pas qu'il y ait de difficulté à admettre le mécanisme nerveux pour les formes où l'intensité des lésions parenchymateuses, la présence de lésions vasculaires, la discrétion des lésions bronchiques indiquent que l'agent pathogène est parvenu au poumon par voie sanguine. Ce sont ces formes auxquelles notre maître Jean Cathala a proposé de réserver le nom de catarrhe suffocant.

Le facteur nerveux est prépondérant et on peut en espérer la guérison. Ces formes s'opposeraient à la bronchite capillaire toujours mortelle.

Dans les conditions habituelles de l'observation clinique, la bronchite capillaire ne se différencie pas des formes précédentes. Par contre, l'examen anatomique montre que les lésions congestives et œdémateuses du paren-

chyme sont minimes, il n'y a pas trace de lésions vasculaires, pas trace d'embolie microbienne. Les lésions prédominent très nettement au niveau des bronches et des bronchioles pleines de pus. L'infection a suivi une marche descendante et s'est propagée aux infundibula de proche en proche. Par les communications lymphatiques ou les petites solutions de continuité de la muqueuse, elle a gagné la péribronche et de là le parenchyme. Au niveau de nombreux infundibula qu'elle laisse indemnes et vides de toute exsudation, elle a cheminé pour atteindre les alvéoles dans les septa interlobulaires. (Théorie interstitielle des auteurs allemands et autrichiens.)

Cette infection bronchogène, d'emblée massive, a tué le malade par obstruction de presque toutes les bronches. Il ne semblerait pas qu'il soit nécessaire, dans ces cas, de recourir à un facteur nerveux.

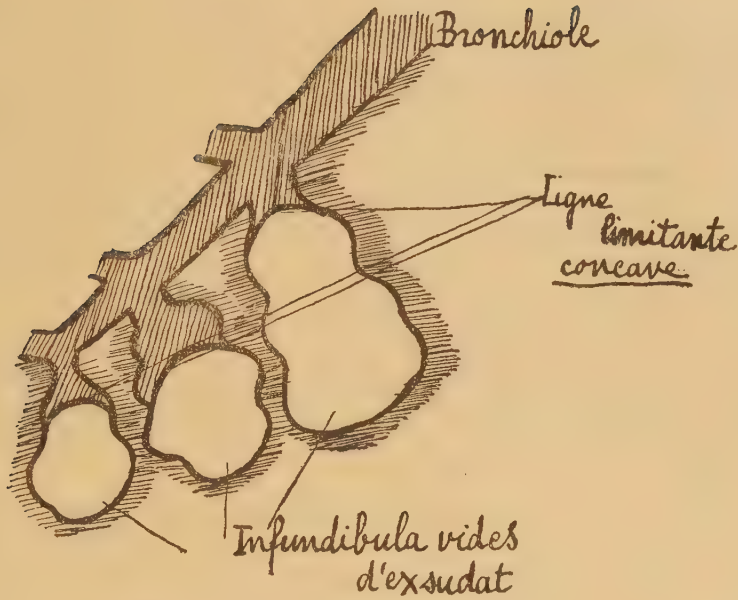
En fait, à cette conception, on peut faire quelques objections : il est incontestable que dans un certain nombre de cas les accidents dyspnéiques éclatent sans aucun signe prémonitoire, au niveau des bronches. D'emblée, les accidents ont une intensité qui s'accorde mal avec une progression de proche en proche le long des parois bronchiques. Dès les premières heures, on entend avec de gros râles bronchiques des râles plus fins, crépitants ou sous-crépitanants, qui dénoncent l'atteinte alvéolaire et bronchio-laire.

Il est remarquable qu'une infection purulente et très virulente (opinion classique) des bronches puisse se propager des bronches à la péri-bronche sans ulcération vraie de la muqueuse, dont le chorion reste intact. Il est à noter que entre l'infection péri-bronchique et l'infection endo-bronchique, les éléments nobles de la bronche (muscles, cartilages) gardent une structure normale. (Héraux.) Un certain nombre d'infundibula reste intact, alors que les alvéoles qui les bordent ou la bronchiole qui s'y jette sont manifestement infectés. Ces différentes objections nous conduisent à faire intervenir au début de la bronchite capillaire la plus authentique, une réaction nerveuse. Les lé-

sions qu'elle entraînera au niveau du parenchyme seront très passagères, mais au niveau des bronches elles provoqueront l'infection. Au cours du choc anaphylactique, nous avons vu se produire des spasmes bronchiques suivis de parésie, ainsi qu'une hypersécrétion considérable de mucus. Ne sont-ce pas là les conditions les meilleures pour que l'air, brassé dans les bronches par les inspirations et expirations violentes et forcées,ensemencent les plus lointaines bronchioles? Grâce à la dyspnée, l'infection de tout l'arbre bronchique se trouve réalisée en quelques heures. Il est probable d'ailleurs, que l'hypersécrétion bronchique et les contractures des muscles péri-bronchiques sont d'autant plus marquées que l'agent pathogène a été d'abord sensibilisant.

Ce mécanisme explique parfaitement l'image histologique qui a conduit les auteurs allemands à admettre la théorie de la propagation interstitielle de l'infection à partir de la bronche. Sur certaines coupes de bronchite capillaire, on voit des infundibula et des alvéoles vides d'exsudat. Cependant les alvéoles qui les entourent, les bronches qui s'y jettent sont en pleine réaction inflammatoire. La ligne de séparation de l'exsudat bronchique à l'orifice des infundibula vides est une ligne concave toujours très nette. (V. schéma.) Si, au lieu d'admettre que l'exsudation de mucus est secondaire à une infection des parois de proche en proche, on admet que le mucus bronchique secrète à la suite de la réaction nerveuse a été projeté dans les bronchioles et les alvéoles par des mouvements respiratoires violents, on voit que les bulles d'air peuvent se trouver enfermées dans des alvéoles et des infundibula. La ligne de séparation de ces bulles et du mucus bronchique sera la ligne concave qui a intrigué les histologistes allemands.

Si nous avons reconstitué minutieusement le mécanisme nerveux du catarrhe suffocant, c'est que nous pensons que dans les premières heures de la maladie on peut, par une thérapeutique aussi prudente que résolue, agir sur le facteur nerveux, et peut-être modifier l'infection qui lui fait suite.



Schéma, d'après Ribbert, in Héraux, p. 101

Traitement du catarrhe suffocant.

Nous proposons d'adjoindre au traitement classique (oxygénothérapie, révulsion toni-cardiaque), le traitement des manifestations anaphylactiques. Nous avons vu l'action décisive et constante de l'atropine et de l'adrénaline était considérée comme un véritable critère de l'anaphylaxie. Cette action nous a servi d'argument pour assigner au choc anaphylactique une origine périphérique. Peut-on utiliser l'atropine et l'adrénaline dans le catarrhe suffocant ?

Indication de l'atropine. — L'atropine a une action préventive favorable sur le choc. Depuis le remarquable travail d'Auer, bien des auteurs ont vérifié cette action. L'atropine, pour être active, doit être donnée à des doses suffisantes qui sont très voisines ou même supérieures aux doses toxiques. La durée de la protection assurée est assez réduite. Ce ne sont pas là des conditions d'emploi favorables et commodes. D'autre part, on sait l'extrême sensibi-

lité des enfants à la belladone et à l'atropine; cette sensibilité est fréquente; *aussi vaut-il mieux renoncer à se servir de l'atropine dans le catarrhe suffocant.*

Il n'y a pas d'inconvénient à l'utiliser sous une forme anodine, associée à d'autres calmants, chez un enfant de souche neuro-arthritique, à système nerveux hyper sensible, qui présente une rhino-bronchite. Rien dans les accidents n'est menaçant. Le médicament peut être administré à dose minime et son administration surveillée. Il était employé dès Laënnec sous forme de sirop de racines de belladone.

Indication de l'adrénaline. — L'adrénaline est le traitement héroïque de la crise d'asthme, des manifestations anaphylactiques aiguës, des accidents cardio-vasculaires du choc.

Dans le catarrhe suffocant, on pourra l'employer au début, après avoir vérifié l'abaissement de la tension artérielle. Il nous semble que la ligne de conduite suivante pourrait être suivie : injection de 1/2 mmgr. d'adrénaline sous la peau, observation du malade, surveillance de la tension artérielle avant toute réinjection. Parallèlement, on mettra en œuvre la révulsion et les tonicardiaques, l'oxygénéothérapie.

A une phase plus avancée, son emploi devient très aléatoire. L'adrénaline risque de déclencher chez les sujets en asphyxie une syncope (Zunz, Dautrebande) ; aussi si l'état d'asphyxie n'est pas trop avancé, il vaudra mieux essayer d'abord d'obtenir une amélioration avant l'injection d'adrénaline. Si cette amélioration se produit, on pourra alors, avec une grande prudence, recourir à ce médicament.

A la phase terminale, l'adrénaline est absolument contre-indiquée. Signalons que si l'on emploie l'adrénaline, il vaut mieux ne pas s'en tenir à de toutes petites doses; dans ces conditions, elle exagère la vaso-dilatation. (Dale, Bayliss, I. de Daly.) Récemment, son emploi a été préconisé dans les phénomènes de collapsus qui accompagnent les embolies pulmonaires. (Villaret, Justin Bezançon et Bardin.)

Dans une très belle observation, Soulié a pu obtenir la guérison d'un collapsus après embolie, en injectant en quelques heures plus de 10 mmg. d'adrénaline par voie veineuse.

Pour justifier l'emploi de l'adrénaline, nous ne saurions mieux faire que de donner une observation de cataracte suffocant recueillie dans le service de notre Maître Guillemot.

S..., âgée de 5 ans, est hospitalisée dans le service pour un diabète grave équilibré depuis plusieurs semaines, par le régime et des doses importantes d'insuline. L'état de l'enfant est très amélioré, elle n'a plus ni sucre, ni acétone; elle reste cependant en observation en raison de l'importance de la dose d'insuline injectée à plusieurs reprises dans la journée. Un matin, pendant la visite, sans avoir reçu d'injection d'insuline auparavant, l'enfant présente brusquement une dyspnée intense, qui va croissant. En quelques minutes, on assiste à la constitution d'un tableau d'asphyxie suraiguë. L'enfant, renversée sur son oreiller, dans un état de collapsus algide, est en proie à une dyspnée avec polypnée, tirage sus-sternal, épigastrique, intercostal, battement des ailes du nez. Malgré les efforts inspiratoires, la respiration reste superficielle. Une cyanose généralisée fait bientôt son apparition. La tension artérielle, qui était à 9 les jours précédents, tombe rapidement à 6; le pouls, extrêmement rapide, est difficile à prendre. L'auscultation montre la présence d'une marée montante de râles sibilants et ronflants, avec des râles fins d'œdème aux deux bases. On ne trouve rien qui puisse expliquer des accidents aussi graves et aussi brutaux. Jamais l'enfant n'a présenté de manifestations respiratoires; elle a eu, les jours précédents, un coryza sans gravité. Immédiatement, on met en œuvre un traitement très énergique : saignée, ventouses scarifiées, toni-cardiaques, ouabaine intra-veineuse. On fait respirer de l'oxygène. Malgré la rapidité des soins, l'enfant, qui a neuf heures était encore dans un état de santé satisfaisant, semble mourante à midi; c'est alors que, malgré le tableau clinique d'une gravité si affirmée, bien que l'enfant présente des signes d'œdème des bases pulmonai-

res, on recourt à l'adrénaline. Une première injection de 1 mmgr. sous la peau amène une sédation que n'avaient pas obtenue les traitements précédents. Dans l'après-midi, on continue l'adrénaline; l'enfant reçoit au total une dose de 2 à 3 mgr.; le lendemain, elle reste abattue; elle est encore légèrement cyanosée; on entend des râles fins aux deux bases; le cœur reste rapide; le foie est un peu gros et sensible, mais l'enfant est guérie. Cet accident suraigu n'aura pas de lendemain.

Malgré l'absence d'infection pulmonaire, les jours suivants, il nous semble qu'il s'agit là de catarrhe suffoquant. L'état d'asphyxie suraiguë, la présence de râles fins d'œdème aux deux bases, la non-répétition des accidents sont plus le fait d'un catarrhe suffocant que d'une crise d'asthme.

L'emploi de l'adrénaline est un traitement en quelque sorte transitoire, et nous ne nous dissimulons pas qu'il ne peut guère modifier l'évolution d'une infection tant soit peu importante. *Il peut permettre d'obtenir un répit, de gagner du temps. On a très souvent l'impression à l'autopsie de nourrissons morts de syndromes suraigus, que les lésions parenchymateuses n'étaient pas irréparables si l'enfant avait pu résister au dérèglement fonctionnel.* Notre maître Jean Cathala a insisté souvent sur la rapidité de la convalescence des syndromes cholériformes lorsqu'ils guérissent.

Le répit obtenu, il devient possible d'utiliser les thérapeutiques anti-infectieuses que les progrès de nos connaissances perfectionneront sans doute. Notons, en terminant, qu'il nous paraît contre-indiqué, voire même dangereux au début des broncho-pneumonies suraiguës, de recourir à un choc ou à un traitement anti-infectieux; ils risquent d'aggraver la réaction nerveuse, et l'efficacité de ces méthodes n'est pas si grande que leur emploi ne puisse être retardé de quelques heures.

CHAPITRE II

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Sur la désensibilisation spécifique.

Depuis sa découverte par notre maître Besredka, la désensibilisation spécifique est universellement utilisée, et c'est grâce à elle qu'on n'observe pas d'accidents graves lors des injections de sérum, et que la sérothérapie a pu être employée sur une échelle chaque jour plus grande.

Son efficacité est constante. La protection conférée a une durée en rapport assez net avec la dose désensibilisante. Si l'on désensibilise des cobayes avec une dose totale de $1/10^{\circ}$ de cc., la protection dure à peine quatre à cinq jours. Si on emploie une dose plus importante, de 2 ou 3 cc., la protection dure quinze à vingt jours. La durée de la protection est encore plus longue lorsque la dose employée est quatre ou cinq fois plus forte.

Lorsque cet effet protecteur est épuisé, la sensibilisation reparaît le plus souvent. Il semble que cette deuxième sensibilisation soit, dans une certaine mesure, la conséquence de la désensibilisation spécifique. En effet, les délais de la désensibilisation nouvelle sont assez semblables à ceux nécessaires lors d'une première sensibilisation avec la dose égale à la dose désensibilisante.

Ces caractères de limitation, la nécessité où l'on est d'employer des doses suffisantes, ne permettent pas de confondre la désensibilisation spécifique avec d'autres procédés de protection. On ne saurait tirer argument de certains échecs (in Gernez) où la désensibilisation spécifique n'avait pas été pratiquée convenablement.

Pour désensibiliser, il ne suffit pas d'injecter au hasard une petite dose de sérum avant la dose totale. Il faut

observer une progression dans les doses, mettre un certain intervalle entre les injections. Pour ne pas déterminer d'accident; la première dose injectée doit être toujours très faible. On attendra que l'absorption soit faite pour faire la deuxième injection. Ce n'est qu'après avoir injecté une dose assez importante de sérum en plusieurs heures que l'on pourra injecter la dose totale. Ces précautions doivent être particulièrement observées lors qu'on est sûr d'une sensibilisation antérieure, ou bien lorsque le sérum doit être injecté par voie veineuse ou rachidienne. On aura toujours avantage, pour ne pas observer d'accidents, à faire la désensibilisation spécifique par voie sous-cutanée.

Opérant dans ces conditions, nous avons pu constater une fois de plus que tous les animaux ainsi traités étaient parfaitement protégés; très souvent, le choc était complètement supprimé. De toutes façons, les chocs observés, même avec des doses bien supérieures à la dose minima mortelle, étaient bénins.

Nous n'avons pas obtenu d'effets protecteurs chez le cobaye avec des sels de magnésium et des solutions huileuses. Ces procédés ne sauraient être comparées à la désensibilisation spécifique. Martin et Hill, faisant une revue attentive des substances préconisées pour désensibiliser, écrivent en avoir trouvé une centaine dans les publications mondiales. Un tiers de ces produits étaient proposés sans aucune garantie; un autre tiers ne donnait pas de garanties suffisantes pour qu'on puisse les utiliser chez l'homme. L'action des produits restant était loin d'être régulière. Bien que nous ne sachions pas le mécanisme intime de la protection ainsi conférée, il faut s'en tenir à la désensibilisation spécifique dans la pratique de la sérothérapie.

Sur la pratique de la sérothérapie.

Les accidents ou incidents qui peuvent d'observer au cours de la sérothérapie sont le plus souvent très bénins et ne sauraient en aucune façon peser dans les indications de cette médication. Cependant, on a pu observer des cas de mort (Lanson) en nombre infime après une première injection, en nombre légèrement plus élevé après une se-

conde injection. (1 cas mortel pour 70.000 injections de sérum.)

Avec notre maître Jean Cathala, nous venons d'en observer un cas. Il s'agissait d'un prématuré débile qui, après un accident d'intolérance au sulfarsénol ayant nécessité son hospitalisation, présenta une rhinite diphtérique. Il fut injecté 5.000 unités de sérum antidiphtérique, et cette faible dose suffit à déclencher un choc mortel. Dans cette observation, on ne saurait incriminer un hypothétique pouvoir toxique du sérum. Elle met en évidence quelle peut être la sensibilité du système neuro-végétatif. Une dose tout à fait anodine d'un produit thérapeutique peut être mortelle chez les sujets dont le système autonome est très sensible. Cette excessive sensibilité peut encore être augmentée par des facteurs externes. Nous avons constaté que le sulfarsénol, le froid, la chaleur, accroissaient considérablement la sensibilité du cobaye. Des cobayes sensibilisés ayant reçu du sulfarsénol ou exposés au froid et à la chaleur pendant quelques minutes (glacière, étuve) sont éprouvés *au huitième* jours après la sensibilisation. Ces cobayes moururent avec des doses de 2 ou $3/10^{\circ}$ de cc. de sérum, alors que les témoins sensibilisés dans les mêmes conditions résistaient à des doses de 1 cc. $1/2$, leur sensibilisation étant encore incomplète. On voit donc qu'il suffit d'une circonstance fortuite pour que s'additionnent des effets anodins en eux-mêmes. D'autre part, les sensibilisations latentes ou méconnues sont très fréquentes (ingestion de viande de cheval, injections d'extraits glandulaires). Il n'est pas impossible d'observer l'aggravation de la maladie par un choc anaphylactique même léger (aggravation de l'intoxication diphtérique par le choc anaphylactique. (Arloing et Langeron.) Enfin, si le sérum est injecté sans précaution sur un sujet sensibilisé, même si on n'observe pas d'accidents, il sera rapidement détruit et les anti-corps avec lui. Cette destruction est très ralentie lorsqu'on pratique la désensibilisation spécifique et qu'on injecte un excès de sérum. (Recherches des auteurs américains sur l'anaphylaxie passive inversée.)

Ces différentes considérations incitent à pratiquer par-

ticulièrement chez le nourrisson, et d'une manière quasi systématique la désensibilisation spécifique.

Sur les chocs thérapeutiques.

Il arrive que le médecin, en face d'une maladie particulièrement grave, envisage de recourir à un choc thérapeutique. Il ne dispose pas, dans ces cas, d'un traitement sûrement actif à peu de frais, et le danger de la maladie est suffisant pour justifier un traitement quelque peu agressif. La difficulté de cette pratique réside dans son empirisme et l'obscurité qui l'entoure.

Nous nous sommes demandé si, de l'étude de l'anaphylaxie expérimentale, on ne pouvait pas tirer quelques notions utilisables dans la pratique des chocs thérapeutiques.

Dans son excellente thèse, Iglesias y Bettancourt a montré que de tels chocs pratiqués au cours d'infections graves, avaient pu entraîner des septicémies et des bactériémies. Il insiste sur la gravité des chocs répétés et violents, et il souligne le danger des chocs sur les malades fatigués.

De fait, avant de pratiquer un choc, il faut s'assurer qu'il n'existe pas d'insuffisance hépato-rénale, pas de troubles cardiaques graves et que le malade n'est pas trop asthénique. On recherchera également s'il n'a pas présenté un épisode tuberculeux quelconque ou des manifestations en rapport avec une hypersensibilité neuro-végétative (eczéma, asthme, urticaire, migraine). Dans tous ces cas, il vaut mieux, si c'est possible, s'abstenir de tout choc.

Ces contre-indications observées, il reste un certain nombre de sujets chez lesquels on peut pratiquer des chocs.

Même chez ces sujets on risque d'observer des accidents graves. Il faut s'entourer d'autres précautions. Si le produit utilisé le permet, il faut toujours pratiquer une intra-dermo-réaction. (Reilly, Tzanck.) Celle-ci demandera, pour être lisible, 24 à 48 heures. Lorsqu'il s'agit d'un sérum thérapeutique, les auteurs américains recourent à l'ophtalmo-réaction, qui serait lisible en un quart d'heure à une demi-heure. Si les produits ne peuvent pas

être utilisés en intra-dermo-réaction, ou si celle-ci ne donne pas de résultats concluants, il faut tirer de l'observation minutieuse de la maladie les indications nécessaires sur le moment du choc.

L'étude de l'anaphylaxie apprend que la sensibilisation demande, pour se produire, une semaine en moyenne. Après quoi, elle est de plus en plus marquée, jusqu'au moment où s'installe l'immunité vers le quatrième septenaire.

Si on pratique un choc au cours de la période de sensibilisation du sujet à son infection, on risque fort de provoquer la pénétration dans la circulation d'agents pathogènes, comme on voit se produire des extravasations de globules rouges et blancs. Cette pénétration brutale dans la circulation générale va déterminer à son tour un choc dont les effets s'ajouteront à ceux du choc thérapeutique, qui risquera d'être mortel ou de déterminer une septicémie, une bactériémie, source de complications.

La lecture des observations relatées par Iglésias y Bettancourt montre que tous les accidents observés l'ont été pendant la phase de sensibilisation. Celle-ci peut se prolonger indéfiniment pour certaines infections contre lesquelles le sujet ne se vaccine pas. Par conséquent, lorsqu'on sera amené à pratiquer un choc dans ces conditions, il faudra toujours s'en tenir à une dose très minime du produit choisi, et il vaudra mieux pratiquer ce choc chez un sujet à jeun depuis la veille pour en atténuer la violence.

Les mêmes considérations s'appliquent lorsque le sujet est sensibilisé, non pas à son infection, mais au produit utilisé pour le choc. (Obs. de Cathala et de Font-Réaux, in thèse d'Iglésias y Bettancourt.)

L'observation du malade peut fournir des données intéressantes. Tout symptôme traduisant une excitabilité excessive du système neuro-végétatif doit faire surseoir au choc. Il nous semble qu'il vaut mieux s'abstenir chez des malades présentant des érythèmes avec œdème, surtout si ces érythèmes ont une tendance ecchymotique. Il vaut mieux renoncer au choc si le sujet présente une hyperthermie ou une tachycardie en discordance avec la maladie en cause. Des signes locaux eux-mêmes, on peut tirer des in-

dications. Il nous semble que les hémorragies dites congestives sont le meilleur symptôme d'une réaction locale vaso-motrice exagérée. (Recherche des hématuries microscopiques.) Si on pratique un choc chez un sujet présentant ces manifestations hémorragiques, on risque fort de transformer la congestion locale en infarctus ou en thrombose

Cette énumération indique combien l'emploi du choc est limité. Peut-être les progrès de nos connaissances permettront-ils un jour de pratiquer un choc parfaitement réglé suivant la maladie et sa localisation.

CONCLUSIONS

A) SUR LE MÉCANISME DU CHOC ANAPHYLACTIQUE.

1°. — Le mécanisme intime de la sensibilisation reste mystérieux. On ne peut que constater sans les expliquer les affinités de certains antigènes pour certains organismes.

2°. — Le choc anaphylactique se produit lorsque l'antigène pénètre *brusquement* dans la circulation sanguine. Il est fait de deux ordres de troubles : d'une réaction neuro-végétative explosive, qui explique presque toutes les manifestations observées; de certaines modifications du sang et des humeurs qui sont les témoins d'une immunité incomplète.

3°. — La réaction neuro-végétative est due à l'excitation directe des nerfs vaso-sensibles. Les agents de transmission de cette excitation sont les substances histaminiques. A cette excitation des nerfs sensitifs s'ajoute une excitation du para-sympathique, soit directe, soit réflexe. L'agent de transmission en est l'acétylcholine.

La pratique des chocs histaminiques et choliniques permet de recueillir des documents histologiques; les lésions pulmonaires ainsi observées chez le cobaye, et comparées à celles obtenues au cours du choc anaphylactique, deviennent les tests de certaines actions nerveuses.

Au total, cette réaction nerveuse, qui peut être modifiée et même supprimée par l'atropine et l'adrénaline, prédomine de beaucoup sur les mécanismes périphériques du système autonome. Elle ne fait que retentir sur les centres nerveux; elle est la somme des excitations locales et des excitations réflexes parties de certaines zones vaso-sensibles dont la mieux connue est la zone carotido-aortique.

4°. — Lorsque la pénétration de l'antigène est plus lente ou que le sujet a un système neuro-végétatif parfaitement équilibré, la réaction vaso-motrice n'est plus démesurée, elle permet la libération de ferments et favorise l'action des phagocytes et des anti-corps. Le résultat en est alors une destruction accélérée de l'antigène.

Sur les applications cliniques et thérapeutiques.

1°. — Au début de tout catarrhe suffocant se produit une réaction neuro-végétative à prédominance respiratoire analogue à celle du choc anaphylactique. Cette réaction est influençable par l'adrénaline. Elle peut être en rapport avec une anaphylaxie microbienne. Elle précède l'infection proprement dite et s'intrique avec elle.

2°. — La désensibilisation spécifique est constamment efficace. Elle doit être employée quasi systématiquement avant toute réinjection sérique, car une hypersensibilité acquise du fait d'une sensibilisation antérieure, ou constitutionnelle, est toujours possible. Cette hypersensibilité peut être exagérée par des circonstances fortuites (froid, chaleur, injections médicamenteuses).

3°. — Chez des sujets qui ne présentent pas par ailleurs de contre-indications, il vaut mieux s'abstenir de choc thérapeutique :

- a) Pendant la période de sensibilisation à la maladie,
- b) S'ils présentent des symptômes traduisant une réaction exagérée du système neuro-végétatif (tachycardie, hyperthermie, érythèmes, hémorragies congestives).

Vu : Le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : Le Président,
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. Roussy.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et FEUILLÉ. — C. R. Soc. Biol. 1922, p. 360.
- ACHARD et FLANDIN. — C. R. Soc. Biol. 1910.
- ALAJOUANINE et THUREL. — L'œdème cérébro-méningé, Rev. de Neurologie, 1936.
- ALAJOUANINE et J. QUENU. — Revue de Neurologie, 1936.
- ALEXANDER. — Journ. of Immunology 1923, p. 457.
- ALLEN. — Proceedings of Society of Exper. Biol. and Medicine, T.12, p. 76.
- ANREP et BARSOUM. — Journ. of Phys. T.85, p.409.
- ANREP, TALAT et BARSOUM. — Journ. of Physiol., T.86.
- APITZ. — Virchow's Archiv. T.289, 1933.
- APPELMANS. — C.R. Soc. of Biol. 1922, p. 1242.
- ARLONG et LANGERON. — Jour. de Médecine de Lyon, 1923. C.R. Soc. Biol. 1925, p.528 et 1926 p.853.
- ARMINGEAT — Le Syndrome pâleur hyperthermie. Th. de Paris, 1929.
- ARTHUS. — De l'Anaphylaxie à l'immunité. Masson, édit.
- AUER. — Amer. Journ. of Physiol. 1910. Proc. of Soc. Exper. Biol. and Med., T.7, p. 30 and 104.
- AUER et LEWIS. — Journ. of Exp. Medecine, 1910-11.
- BACQ. — Acétylcholine et adrénaline. Masson, édit. 1937.
- BALLY. — Journ. of Immunology, 1929.
- BARDIN. — Les embolies pulmonaires. Thèse de Paris, 1939.
- BARSOUM et GADDUM. — Journ. of Physiol., T.85, p.1.
- BARTOSH et FELDBERG. — Arch. f. die ges. Phys. 1932, p.129-674. Klin. Woch. 2 Mars 1935.
- BAYLISS. — The vasomotor system. Londres 1923.

- BEST et MAC HENRY. — L'Histamine. *Physiol. Rew.* 1931.
- BIELD et KRAUS. — *Wien Klin. Woch.* 18-3 1909-1910. *Deutsch Med. Woch.* 1911, p.1300.
— *Zeis Chron. f. Immunitat* 1912-15-447.
- BORDET (J.). — L'immunité dans les Maladies infectieuses. Masson, 1920. Relations entre l'anaphylaxie et l'immunité, 8^e Cong. Intern. contre la Tuberculose. La Haye, 1932.
- BESREDKA. — Anaphylaxie et antianaphylaxie. Masson.
— Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation, Masson.
- BOUGHTON. — *Journ. of Immunology*, 1916.
- BONRE et WINEBERG. — *Quaterly Journ. of Phys.* 1935, p.256.
- BOUCHE et HUSTIN. — Mémoire à l'Ac. Roy. Belgique, 1919-20-21. *Presse Méd.*, 8-X-1921.
- BRINCOURT. — Le mécanisme de la vaso-motricité pulmonaire. Thèse, Paris 1937.
- BROCARD. — Thèse de Paris, 1937. Physiopathologie de l'innervation hépatique.
- BRIOT et DOPTER. — *C.R. Soc. Biol.* 1910.
- BRODIN et Ch. RICHTER Fils. — *C.R. Soc. Biol.* Fév. 1921.
- BRON-FENBRENNER. — *Proc. of Soc. of Exp. Biol. and Med.* T.19, p.1078.
- BRON-FENBRENNER et SCHLESSINGER. — *Journ. of Immunology* 1918.
- BROK-KAHN et MUSSY. — *Journ. of Immunology*, 1937.
- BROWN. — Transmission at nerve endings by acetylcholine. *Phys. Rew.* 1937.
- BROWN et RAMSDELL. — *Journ. of Expr. Med.*, T.49, p.705.
- BRUCKE. — *Berlin. Klin. Woch* 1910, p.1927.
- BULLETINS et MÉMOIRES. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, Mai-Juin 1938. Communications sur les syndromes malins.
- CATHALA, AUZEPY et BRAULT. — *Rev. Fçse de Pédiatrie*, N° 2, 1938.
- CATHALA, GRAS et MARTROU. — *Soc. Méd. des Hôpitaux*, Nov. 1938.
- CARLINFANTI. — *Bull. de l'Inst. Ser. Milanese*, 1936, p.182.
- CAMUS et PAGNIEZ. — *Soc. Biol.*, 1908.
- PAGNIEZ — 1921, *Soc. Biol.*

- CESARIS-DEMEL. — Inst. Seroth. Milan 1923.
- CHADOURNE. — L'atélectasie du parenchyme sain dans la tuberculose pulmonaire. Thèse, Paris 1936.
- CLÉMENT (R.). — Progrès Médical. Sept. 1925.
- COCA. — Journ. of Immunology 1916 p.1, 1920 p.257-363.
- COCA et AVRILA. — Journ. of Immunology 1919, p.219.
- COMBY. — Broncho-pneumonies in Traité Gr. Marfan, Comby.
- COMTE. — La Toxine streptococcique et le système neuro-végétatif. Thèse 1937, Paris.
- CROIZAT. — Les lésions anatomo-pathol. de l'anaphylaxie. Thèse, Lyon 1927.
- CHAOWITCH. — C.R. Soc. Biol. 1927-1928.
- CORNIL, HAMANT et MOSINGER. — Ann. de Médecine, 1930.
- DALE. — Bull. of John. Hopkins Hospital, 1920.
— The Lancet 1929, p.257-373.
— British Medical Journ. Mai 1934.
- DALE et LAIDLAW. — Journ. of Phys., T.52, p.110-355.
- DALY PEAT et SCHILD. — Quaterly Journ. of Phys. 1935, p.32, 1937, p. 27 et 90.
- DEAN et GALSORTHY. — Journ. of Immunology, 1930.
- DECHAUME et CROIZAT. — Paris Médical, Oct. 1932.
- DESBUCQUOIS. — Manifestations vasculo-sanguines du choc. Thèse, Paris 1931 (Très bonne documentation).
- DEWAELE. — C.R. Soc. Biol. 1921 et 1924, p.955.
- DOYON. — Coagulation du sang, in Traité de Physiol. de Roger et Binet.
- DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Antigènes Haptènes, Baillière 1937.
- DRAGSTEDT. — Amer. Journ. of Phys., T.102.
— Proc. of Soc. of Exp. Biol. and Med., T.29, p.891, 1084.
— Journ. of Immunology, 1936.
- DRINKER et BRON-FENBRENNER. — Jour. of Immunology, 1924, p.387.
- DRINKER et WENT. — Journ. of Exp. Med., T.49. Amer. Journ. of Phys., 1929.
- DRUET. — L'Avenir Médical, Fév. 1931.

- DUBRISAY. — Phénomènes colloïdaux. A. Colin, éd.
- DUCLAUX. — Colloïdes. Gauthiers-Villard, éd.
- ELKELES. — Zeitsch. f. Immunitat s. T.54, 1918, p.471.
- ECCLES. — Phys. Rev. 1937, Revue critiques sur les transmetteurs chimiques.
- FARBER (S.). — Amer. Journ. of Path. 1937.
- FARMER. — Journ. of Immunology, 1937.
- FENISSEVY et FREUND. — Zeis. Chron. f. Immunitat. T.22, 1914, p.59.
- FEUILLE et THIERS. — Rev. de Neurol. 1926, T.1.
- DE FONT REAULT. — Le Retentissement nerveux des phénomènes de choc. Thèse, Paris 1937.
- FORSMANN et SKOOG. — Soc. de Biol. 1925, p.145.
— Soc. de Biol., in Dujarric de la Rivière.
- FRIEDMANN. — Le Système neuro-végétatif dans les réactions d'hyper-sensibilité. Thèse de Paris, 1936.
- FREDERICQ. — Les Transmissions humorales des excitations nerveuses. Réunion plénière, Soc. de Biol., 1927.
- FRIEDBERGER. — Zeit. Chron. Immunitat 1909-10-11.
- FRUMUSAN. — Thèse Paris 1936. Mécanisme des hémorragies des cir-rhoses.
- GARCIN, BERTRAND, LAPLANE et FRUMUSAN. — Soc. Biol. 1935, p.1190.
- GANTER. — Klin. f. Woch. 6-II-1932.
- GARRELON et SANTENOISE. — Soc. de Biol. 1921, p.767, 1925, p.1096.
Acad. Sc. 1922, p.59. Congrès Méd. Bordeaux, 1924.
- GARIPUY. — Les Images tissulaires de l'anaphylaxie expérimentale. Thèse, Toulouse, 1937.
- GAY et SOUTHARD. — Journ. of Med. Research, 1907-08.
- GERNEZ. — Rev. d'Immunologie, Mars 1936.
- GRÉGOIRE et COUVELAIRE. — Apoplexie séreuse et hémorragie. Masson 1937.
- GROVE. — Journ. of Immunology, 1932.
- GROSSMANN. — Wien Med. Woch. 1910.
- HANZLIK. — Journ. of Pharm. 1920 and Journ. of Immunology (dif-férentes communications).

- HARRINGTON. — Amer. Journ. of Physiol. 1898.
- HASHIMOTO. — In Best and Mac Henry.
- HEMPL H. et ROSCOE. — Journ. of Immunology, 1917, p.141.
- HENDERSON et ROEPKE. — Choline et acétylcholine. Phys. Rev. 1937.
- HERAUX. — Les broncho-pneumonies des enfants. Thèse, Paris 1929.
- HAZARD. — Rev. de Path. comparée et d'Hygiène générale. Janv. 1937.
- HEYMANS, BOUCKAERT et REGNIER. — Le sinus carotidien, Paris 1932.
- HERRENSCHMITH. — L'histamine et la Tyramine au cours des pneumopathies. Thèse, Paris 1938.
- HISANOBU. — Amer. Journ. of Phys. 1919-20, p.357.
- HOMES. — Soc. de Biol., 1927.
- HOOKE S. — Journ. of Immunology, 1937.
- HOUSAYE et CISNEROS. — Biol. 1925.
- HOUSAYE et MOLINELLI. — Biol. 1925.
- HUTINEL et PAISSEAU. — Broncho-pneumonie, Maladies des Enfants. T.IV, 1909.
- HUTINEL. — Le syndrome malin, 1927.
- HUTINEL J. et CAYLA. — Article Broncho-pneumonie du Traité de Médecine des Enfants de Nobécourt.
- IGLESIAS y BETTANCOURT. — Septicémies et bactériémies après choc thérapeutique. Thèse de Paris, 1938.
- JACKSON C. — Journ. of Immunology, 1935.
- JOBLING et PETERSEN. — Bull. du John Hopkins Hospital, 1915.
- KELETT. — Journ. of Path. and Bacté. 1935, T.41.
- KENDALL BISSOP. — Amer. Journ. of Physiol. 1938.
- KEPINOFF. — Soc. Biol. 1922.
- PELCZI SKELCZAR. — Soc. Biol. 1925.
- KMETOWSKY et KOSKOWSKY. — Soc. Biol., 1924.
- KNEPPER. — Virchow Arch. 1935, p. 296-465.
- KNOX et FINLEY. — Journ. of Immunology, 1934.
- KOPAKCZEWSKY. — Communication à la Soc. de Biol. 1920-1934.
— Communication à l'Acad. des Sciences, 1919-22.

- KOURILSKY. — Revue d'Immunologie, Mars 1938.
- KRAUSS et DOERR. — Zeit Chron. f. Immunitat, T.IV, p.607.
- KROGH. — Les Capillaires, 1924.
- KEN-KURE. — Quaterly Journal of Phys. 1928.
- LANSON. — Journ. Amer. Méd. Asso. Vol.82, 1924.
- LANDSTEINER. — In Dujarric de la Rivière, et Journ. of Exp. Med., 1930.
- LADET (Mlle). — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Thèse de Paris, 1937.
- LAENNEC. — Traité de l'auscultation.
- LANDIS. — Perméabilité et Pression des capillaires. Phys. Rev. 1934.
- LANGLEY. — Le système autonome. Journ. of Phys. 1923.
- LAUNOY. — C.R. Soc. Biol., 1912.
- LAZENBERG. — C.R. Soc. Biol. 1922.
- LAPEYRE. — Le cœur dans l'anaphylaxie. Thèse Lyon 1933.
- LABARRE J. — C.R. Soc. Biol. 1926 et 1927.
- LAPLANE R. — Les hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde. Thèse, Paris 1926.
- LEBEAU. — L'œdème cérébral. Thèse Paris 1938.
- LEBEAU et COURTOIS. — Traité de Pharmacie chimique.
- LÉGER. — Bull. Médical, Oct.-Nov. 1938.
- LEMELLETIER. — Les troubles de la glyco-régulation d'origine nerveuse. Thèse de Paris, 1937.
- LEVINSON. — Proc. of Soc. of Expr. Biol. and Med. T.24, p.350.
- LOEB. — Les Protéines, Alcan édit.
- LOEPER et LESURE. — C.R. Soc. Biol. 1936.
- LOEPER, PERREAU, ROY, LESURE. — C.R. Soc. Biol. 1934. Pres. Med. 1936. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1938.
- LONGCOPE. — Anti anaphylaxie et désensibilisation. Phys. Rev. 1923.
- LUMIÈRE. — Le Problème de l'anaphylaxie. Paris 1924. J. of expr. Med. T.22.
- LUMIÈRE et CHEVROTTIER. — C.R. Acad. Sciences, 1920.

- LUMIÈRE et Mme ANSELME. — Annales de Médecine, 1929.
- LUMIÈRE et MAYER. — C.R. Soc. Biol. 1934.
- LOEWI. — Schweir Med. Woch. 1937, N° 36.
- LOEWI et NAVRATIL. — Pfluger Arch. 1924-1926.
- MARFAN. — Clinique des Maladies de la première enfance. Broncho-pneumonie.
- MAC DOWALL. — Journ. of Physiol. p.146, 1923.
- MAIGNE et CORDIER. — C.R. Soc. Biol. 1928, p.980.
- MAIGNON. — C.R. Acad. Sciences, 1935.
- MANWARING and COWORKERS. — Procc. of Soc. of expr. Biol. and Med. T.13, T.20, T.21, plusieurs communications dans chaque tome. Journ. of Immunol. 1926-1927-1928-25. John Hopkins Hosp. 1910. J. Al. M. A. T.80, p.303, 1437, T. 82-86.
- MARQUESY et LADET (Mlle). — Rapport au Congrès de Pédiatrie, 1928. Les syndromes malins.
- MARQUESY, ALAJOUANINE, LADET (Mlle). — La mort rapide au cours de l'eczéma du nourrisson. Bull. de la Soc. de Péd. Mars 1938.
- MAURIAC (P.). — Les endo-sympathoses. Presse Médicale, 1937.
- MAYER. — La broncho-pneumonie du nourrisson. Thèse, Paris 1923.
- MEILHAN SEGALÉ. — Journ. of Immunology, 1934.
- MERKLEN. — Le sinus carotidien. Thèse, Paris 1933.
- METALNIKOW. — Le rôle du système nerveux dans l'immunité. Masson.
- MILIAN. — Deuxième Congrès des Dermat. et Syph. de langue française, 1923, p. 314.
- MILLS et DRAGSTEDT. — Journ. of Immunology, 1926.
- MOON. — Proc. of Soc. of expr. Biol. and Med. T.12, p.175 et 214.
- MOYER et FLEISHER. — Proc. Soc. Exp. B. and Med. T.21.
- NACHMANSON. — Transmission nerveuse par l'acétylcholine. Presse Médicale, 1938.
- NADLER. — Journ. of Expr. Medicine, T.49, p.480.
- NORTHROP. — La formation des Enzymes. Phys. Rew. 1937.
- OPIE. — La digestion intra-cellulaire. Phys. Rew. 1922.
- OTTO. — Munchen. Woch. Med. Juillet 1931.

- PARKER. — Journ. of Exp. Med. 1924.
- PARROT. — Les Manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques. Thèse, Paris 1938.
- PASTEUR VALLERY-RADOT. — L'anaphylaxie expérimentale et humaine, Masson 1937.
- L'anaphylaxie in Cours de l'Institut Pasteur. Bull. Soc. Méd. Hôp. Mai 1930.
- PEHU. — Rapport sur la désensibilisation, Congr. de Médecine de Strasbourg, 1921.
- PESCI. — Forme anafilachi, Milan 1915.
- Pathologica 1923, N° 347.
- PETERSEN et LEVINSON. — Journ. of Immunology, 1937.
- PFEIFFER et MITA. — In Best et Mc Henry.
- PICK et HASHIMOTO. — Zeis. Woch. f. Immunität 21, 137, 1914.
- PONDER. — Quaterly Journ. of Phys. 1928.
- POLONOWSKY. — C.R. Soc. Biol. 1936, p.37.
- RACHMANOV. — Comm. Soc. de Biol. 1913, p.317.
- RATNER. — Proc. of Soc. expr. Biol. and Med. T.24, p.444.
- REILLY. — Ann. de Médecine, 1935.
- REIN. — Regulat on vaso motrice, Ergebn. d. Phys. 1931, T.32, 28.
- RIBADEAU-DUMAS. — Rev. Fçse de Pédiatrie, 1925-26.
- Soc. Méd. des Hôp., Mai 1938.
- RICHEL. — L'anaphylaxie, Alcan.
- Ann. de l'Institut Pasteur, 1909.
- Ac. des Sc., 1919.
- RIJLAND. — C.R. Soc. Biol. 1923.
- RILLIET et BARTHEZ. — Traité des Maladies des Enfants, 1881.
- ROGER. — Physiol. du foie, in Traité de Phys. de Roger et Binet.
- ROSENAU et ANDERSON. — Journ. of Med. Rec. 1908.
- SCHILD. — Quaterly Journ. of Phys. 1937, p.155.
- SCHLEICHT et SCHWENTRE. — Arch. f. expr. Path. an Pharm. 1912.
- SCHWARTZ. — L'Anaphylaxie, Strasbourg Med. 1935.
- SECALE — Pathologica, 1911-12. Journal of Immunology, 1934.

- SHERWOOD et STOLAND. — Journ. of Immunology, 1923.
— Journ. of Immunology, 1931.
- SIMONDS. — J.A.M.A., 1919.
- SOLOMONICA. — Journ. of Immunology, 1936.
- SOULIE. — Bull. de la Soc. Méd. des Hôp., 1936.
- SMITH. — Journ. of Immunology, 1920.
- TINEL. — Le Système nerveux végétatif. Paris 1937.
- TINEL, UNGAR et ZERLING. — C.R. Soc. Biol. 1935.
- TINEL et SANTENOISE. — C.R. Soc. Biol, 1921
— Journ. Méd. Français, 1922.
- TOURNADE et CHABROL. — C.R. Soc. Biol. 1927.
- THOMPSON. — C.R. Soc. Biol, 1935.
- TZANCK. — Intolérance, anaphylaxie, Masson.
- UNGAR. — C.R. Soc. de Biol. 1936.
- UNGAR, PARROT et BOUVET. — C.R. Soc. Biol. 1937.
- UNGAR. — Journ. Phys. et Path. Gen. Mars 1936.
— Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'Influx nerveux. Hermann, éd., 1937.
- VAUBEL. — Zeist. f. Path. anat. and Path. T.89, p.1932.
- VAUGHAN et WHEELER. — Journ. of inf. diseases, 1907, J.A.M.A. 1914, T.62.
- VULPIAN. — Leçons sur les troubles vaso-moteurs, Paris 1875.
- VERNET. — Sensibilisation anaphylactique. Presses Univ. de France.
- VILLARET, JUSTIN BEZANÇON et BARDIN. — Bull.Soc.Méd. des Hôp. 1936.
- CLOVIS VINCENT. — Rev. de Neurol. 1923.
- WALZER. — Journ. of Immunology, 1928.
- WALDSCHMIDT-LEITZ. — Physiological Rew. 1931.
- WATANABE. — Zeit. Chron. f. Immunitat, T.72.
- WEIL R. — Journ. of Immunology, 1916-17.
- WEINBERG et SEGUIN. — C.R. Soc. Biol. 1914.
- WEISSENBACH et DREYFUS. — Les accidents sériques. Masson.
- WELLS. — Anaphylaxie. Phys. Rew 1921.

- WEBSTER. — Amer. Journ. of Phys. 1929, p.718.
- WENT et LISSAK. — Arch. f. expr. Path. and Pharm. 1935-1936.
- WIDAL. — Bull. Soc. Méd. des Hôp., 1908-1914.
— Congr. Méd. Strasbourg, 1921.
— Presse Médicale, 3 avril 1920.
- WILLIAMSON. — Journ. of Hygien, 1936, N° 2.
- WOLLMAN et BARDACH. — Communication à Soc. de Biol., 1935.
- YAMANOUCHI. — Annales de l'Institut Pasteur, 1909.
- ZUNZ. — Traité de Pharmacologie.
— Bull. de l'Acad. Roy. de Belgique, 26 Octobre 1912.
- ZUNZ et LABARRE. — C.R. Soc. Biol. 1922-1923, 1924-1925.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

LES MANIFESTATIONS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DU CHOC ANAPHYLACTIQUE

CHAPITRE PREMIER. — Généralité et Technique	13
CHAPITRE II. — Rappel des signes cliniques et des modifications sanguines du choc anaphylactique	23
CHAPITRE III. — Manifestations pulmonaires au cours du choc et leur mécanisme	31
CHAPITRE IV. — Manifestations cardio-vasculaires au cours du choc	35
CHAPITRE V. — Manifestations du choc au niveau du foie, de l'in- testin. des reins	37
CHAPITRE VI. — Résultats acquis par l'étude anatomique et phy- sio-pathologique du système nerveux	41

DEUXIÈME PARTIE

ANALYSE DE LA RÉACTION NERVEUSE DU CHOC

CHAPITRE PREMIER. — Acétylcholine et choc anaphylactique	55
CHAPITRE II. — Histamine et choc anaphylactique	65
CHAPITRE III. — Essai de synthèse du choc anaphylactique	83

TROISIÈME PARTIE

APPLICATIONS CHIMIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

CHAPITRE PREMIER. — Application au mécanisme et à la pathogénie du catarrhe suffocant	89
CHAPITRE II. — Applications thérapeutiques	97
CONCLUSIONS	119
BIBLIOGRAPHIE	121

